



I

# Princípios Fundamentais de Farmacologia



# Interações Fármaco–Receptor

Christopher W. Cairo, Josef B. Simon e David E. Golan

## Introdução

### Caso

#### Conformação e Química dos Fármacos e dos Receptores

Impacto da Ligação do Fármaco sobre o Receptor  
Efeitos das Membranas sobre as Interações Fármaco–Receptor

#### Determinantes Moleculares e Celulares da Seletividade dos Fármacos

#### Principais Tipos de Receptores de Fármacos

Canais Iônicos Transmembrana  
Receptores Transmembrana Acoplados à Proteína G  
Receptores Transmembrana com Domínios Citosólicos  
Enzimáticos  
Receptores com Tirocinocinasas

Receptores com Tirocinocinasas  
Receptores Associados a Tirocinocinase  
Receptores com Serina/Treonocinasas  
Receptores com Guanilil Ciclasas

#### Receptores Intracelulares

#### Enzimas Extracelulares

#### Receptores de Adesão da Superfície Celular

#### Processamento de Sinais Decorrentes de Interações Fármaco–Receptor

#### Regulação Celular das Interações Fármaco–Receptor

#### Fármacos que não se Enquadram no Modelo de Fármaco–Receptor

#### Conclusão e Perspectivas Futuras

#### Leituras Sugeridas

## INTRODUÇÃO

Por que determinado fármaco afeta a função cardíaca, enquanto outro altera o equilíbrio da água e dos íons nos rins? Por que o **ciprofloxacino** mata efetivamente as bactérias, porém raramente prejudica o paciente? Essas perguntas podem ser respondidas se examinarmos, em primeiro lugar, a interação entre determinado fármaco e seu alvo molecular específico e, em seguida, considerarmos o papel dessa ação dentro de um contexto fisiológico mais amplo. Este capítulo enfoca os detalhes moleculares das interações fármaco–receptor, enfatizando a variedade de receptores existentes e seus mecanismos moleculares. Essa discussão fornece uma base conceitual para a ação dos numerosos fármacos e classes de fármacos considerados neste livro. Serve também como base para o Cap. 2, que analisa as relações quantitativas entre as interações fármaco–receptor e os efeitos farmacológicos.

Embora os fármacos possam, teoricamente, ligar-se a quase qualquer tipo de alvo tridimensional, a maioria dos fármacos produz seus efeitos desejados (terapêuticos) através de uma interação seletiva com moléculas-alvo, que desempenham importantes papéis na função fisiológica e fisiopatológica. Em muitos casos, a seletividade da ligação do fármaco a determinados receptores também estabelece os efeitos indesejáveis (adversos) de um fármaco. Em geral, os **fármacos** são moléculas que interagem com componentes moleculares específicos de um organismo, produzindo alterações bioquímicas e fisiológicas dentro desse organismo. Os **receptores** de fármacos são macromoléculas que, através de sua ligação a

determinado fármaco, medeiam essas alterações bioquímicas e fisiológicas.

### ■ Caso

Decidido a aproveitar a sua recente aposentadoria, o Sr. B fez questão de passar a jogar tênis o mais freqüentemente possível no ano passado. Nos últimos 3 meses, entretanto, começou a sentir-se cada vez mais cansado. Além disso, hoje em dia, ele não consegue mais terminar as refeições, apesar de sempre ter sido um “bom garfo”. Preocupado e querendo saber o motivo desses sintomas inespecíficos, o Sr. B marcou uma consulta com o seu médico. Durante o exame físico, o médico percebe um baço aumentado, que se estende até cerca de 10 cm abaixo do arco costal esquerdo; nos demais aspectos, o exame físico do Sr. B encontra-se dentro dos limites normais. O exame de sangue revela aumento na contagem total de leucócitos ( $70.000$  células/ $\text{mm}^3$ ), com aumento absoluto no número de neutrófilos, bastonetes, metamielócitos e mielócitos, porém sem células blásticas (células precursoras indiferenciadas). A análise citogenética das células em metáfase demonstra que 90% das células mielóides do Sr. B possuem o cromossomo Filadélfia (indicando uma translocação entre os cromossomos 9 e 22), confirmando o diagnóstico de leucemia mielóide crônica. O médico prescreve um tratamento com **imatinibe**, um inibidor altamente seletivo da BCR-Abl tirocinocinase, que é codificada pelo cromossomo Filadélfia. No mês seguinte, as células contendo o cromossomo Filadélfia desaparecem por completo do sangue circulante, e o Sr. B começa a sentir-se bem o suficiente para competir num torneio de *seniores*. O Sr. B continua tomando imatinibe diariamente, e as contagens hematológicas estão totalmente normais. O Sr. B não

sente mais fadiga. Ele não tem certeza do que o futuro lhe reserva, porém sente-se feliz por ter tido a chance de aproveitar a sua aposentadoria de uma maneira saudável.

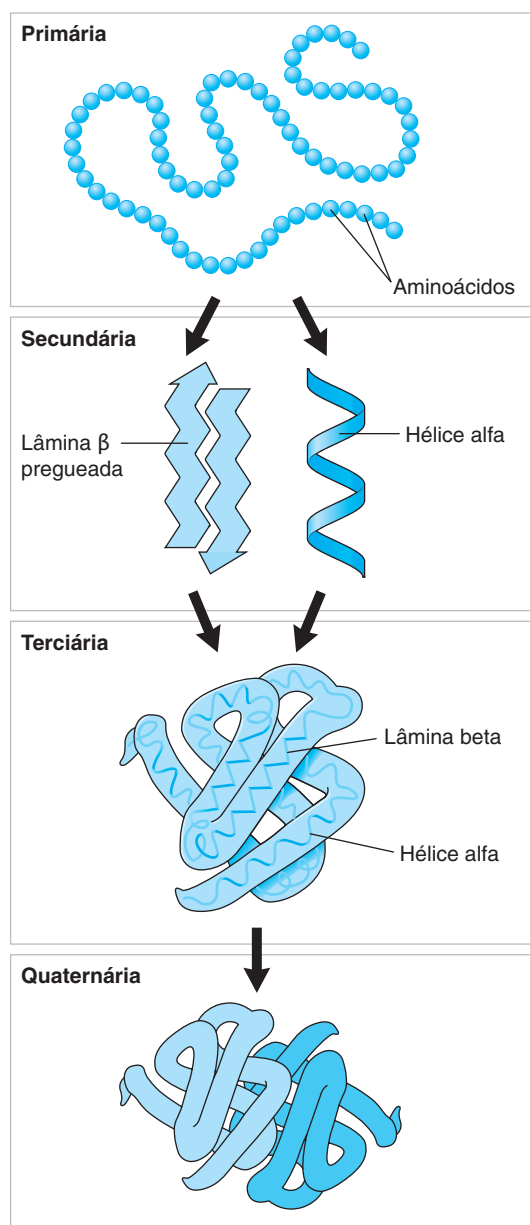
## QUESTÕES

- 1. De que maneira a tirosinocinase do receptor BCR-Abl afeta as vias de sinalização intracelulares?
- 2. Como o imatinibe interrompe a atividade da proteína BCR-Abl?
- 3. Ao contrário do imatinibe, a maioria dos tratamentos mais antigos para leucemia mielóide crônica (como interferona- $\alpha$ ) produzia efeitos colaterais de tipo gripal significativos. Por que essas terapias provocam efeitos adversos significativos na maioria dos pacientes, enquanto o imatinibe (como neste caso) só produz efeitos colaterais em um número muito pequeno de pacientes?
- 4. Por que o imatinibe constitui uma terapia específica para a leucemia mielóide crônica? Essa especificidade está relacionada com a ausência de efeitos colaterais associada à terapia com imatinibe?

## CONFORMAÇÃO E QUÍMICA DOS FÁRMACOS E DOS RECEPTORES

Por que o imatinibe atua especificamente sobre a tirosinocinase do receptor BCR-Abl, e não sobre outras moléculas? A resposta a essa pergunta e a compreensão da razão pela qual determinado fármaco liga-se a um receptor específico podem ser encontradas na estrutura e nas propriedades químicas das duas moléculas. A presente seção irá discutir os determinantes básicos da estrutura dos receptores e química da ligação fármaco-receptor. A discussão aqui prioriza principalmente as interações dos fármacos, que são pequenas moléculas orgânicas, com receptores-alvo, que consistem principalmente em macromoléculas (especialmente proteínas); entretanto, muitos desses princípios também se aplicam às interações de produtos terapêuticos à base de proteína com seus alvos moleculares (ver Cap. 53).

Como muitos dos receptores de fármacos humanos e microbianos consistem em proteínas, é conveniente proceder a uma revisão dos quatro principais níveis de estrutura das proteínas (Fig. 1.1). Em seu nível mais básico, as proteínas consistem em longas cadeias de aminoácidos, cujas seqüências são determinadas pelas seqüências do DNA que codificam as proteínas. A seqüência de aminoácidos de uma proteína é conhecida como **estrutura primária**. Após a síntese de uma longa cadeia de aminoácidos sobre um ribossomo, muitos dos aminoácidos começam a interagir com aminoácidos adjacentes na cadeia polipeptídica. Essas interações resultam na **estrutura secundária** da proteína, formando conformações bem definidas, como hélice  $\alpha$ , lâminas  $\beta$  pregueadas e barril  $\beta$ . Em consequência de sua forma altamente organizada, essas estruturas com frequência se acondicionam firmemente entre si, definindo ainda mais a forma global da proteína. A **estrutura terciária** resulta da interação dos aminoácidos mais distais entre si ao longo de uma cadeia simples de aminoácidos. Essas interações incluem a formação de ligações iônicas e a ligação covalente de átomos de enxofre para formar pontes de dissulfeto intramoleculares. Por fim, os polipeptídios podem sofrer oligomerização, formando estruturas mais complexas. A conformação que resulta da interação de polipeptídios separados é denominada **estrutura quaternária**.



**Fig. 1.1 Níveis de estrutura das proteínas.** A estrutura de uma proteína pode ser dividida em quatro níveis de complexidade, conhecidos como estrutura *primária*, *secundária*, *terciária* e *quaternária*. A estrutura *primária* é determinada pela seqüência de aminoácidos que compõem a cadeia polipeptídica. A estrutura *secundária* é determinada pela interação de átomos de hidrogênio de carga positiva com átomos de oxigênio de carga negativa em carbonos da mesma cadeia polipeptídica. Essas interações resultam em diversos padrões secundários característicos de conformação da proteína, incluindo a hélice  $\alpha$  e a lâmina  $\beta$  pregueada. A estrutura *terciária* é determinada por interações de aminoácidos que estão relativamente distantes no arcabouço da proteína. Essas interações, que incluem ligações iônicas e ligações de dissulfeto covalentes (entre outras), conferem às proteínas a sua estrutura tridimensional característica. A estrutura *quaternária* é determinada pelas interações de ligação entre duas ou mais subunidades proteicas independentes.

As diferentes porções que compõem a estrutura de uma proteína geralmente apresentam afinidades distintas pela água, e essa característica possui um efeito adicional sobre a forma da proteína. Como tanto o meio extracelular quanto o intracelular são compostos primariamente de água, os segmentos protéicos **hidrofóbicos** estão frequentemente recolhidos no interior da proteína ou protegidos da água pela sua inserção em membranas de dupla camada lipídica. Em contrapartida, os segmentos

**hidrofílicos** freqüentemente localizam-se na superfície externa da proteína. Uma vez concluído todo esse processo de torção e dobramento, cada proteína assume uma forma peculiar que determina a sua função, a sua localização no corpo, a sua relação com as membranas celulares e as interações de ligação com fármacos e outras moléculas.

O **sítio de ligação** refere-se ao local onde o fármaco liga-se ao receptor. Cada sítio de ligação de fármacos possui características químicas singulares, que são determinadas pelas propriedades específicas dos aminoácidos que compõem o sítio de ligação. A estrutura tridimensional, a forma e a reatividade do sítio, bem como a estrutura inerente, a forma e a reatividade do fármaco, determinam a orientação do fármaco em relação ao receptor e estabelecem a intensidade de ligação entre essas moléculas. A ligação fármaco–receptor resulta de múltiplas interações químicas entre as duas moléculas, algumas das quais são bastante fracas (como as forças de van der Waals), enquanto outras são extremamente fortes (como a ligação covalente). A soma total dessas interações proporciona a especificidade da interação fármaco–receptor global. A favorabilidade de uma interação fármaco–receptor é designada como **afinidade** do fármaco pelo seu sítio de ligação no receptor. Esse conceito é discutido de modo mais pormenorizado no Cap. 2. A química do ambiente local onde ocorrem essas interações — como hidrofobicidade, hidrofílicidade e  $pK_a$  dos aminoácidos próximo ao sítio de ligação — também pode afetar a afinidade da interação fármaco–receptor. As principais forças que contribuem para a afinidade fármaco–receptor são descritas adiante e no Quadro 1.1.

As **forças de van der Waals**, que resultam da polaridade induzida em uma molécula em consequência da mudança de densidade de seus elétrons, proporcionam uma força fraca de atração para os fármacos e seus receptores. Essa polaridade induzida constitui um componente ubíquo de todas as interações moleculares. A **ligação de hidrogênio**, mediada pela interação entre átomos de polarização positiva (como o hidrogênio fixado ao nitrogênio ou oxigênio) e átomos de polarização negativa (como o oxigênio, o nitrogênio ou o enxofre), resulta em ligações de força significativa. As ligações de hidrogênio produzem lâminas  $\beta$  pregueadas e hélices  $\alpha$  em sua estrutura. As **interações iônicas**, que ocorrem entre átomos de cargas opostas, são mais fortes do que as ligações de hidrogênio, porém menos intensas do que as ligações covalentes. A **ligação covalente** resulta do compartilhamento de um par de elétrons entre dois átomos em diferentes moléculas. As interações covalentes são tão fortes que, na maioria dos casos, são essencialmente irre-

versíveis. O Quadro 1.1 indica o mecanismo de interação e a força relativa de cada um desses tipos de ligação. Conforme assinalado anteriormente, o ambiente onde ocorre a interação entre fármacos e receptores também afeta a favorabilidade da ligação. O **efeito hidrofóbico** refere-se ao mecanismo pelo qual as propriedades singulares do solvente universal, a água, intensifica a interação de uma molécula hidrofóbica com um sítio de ligação hidrofóbico.

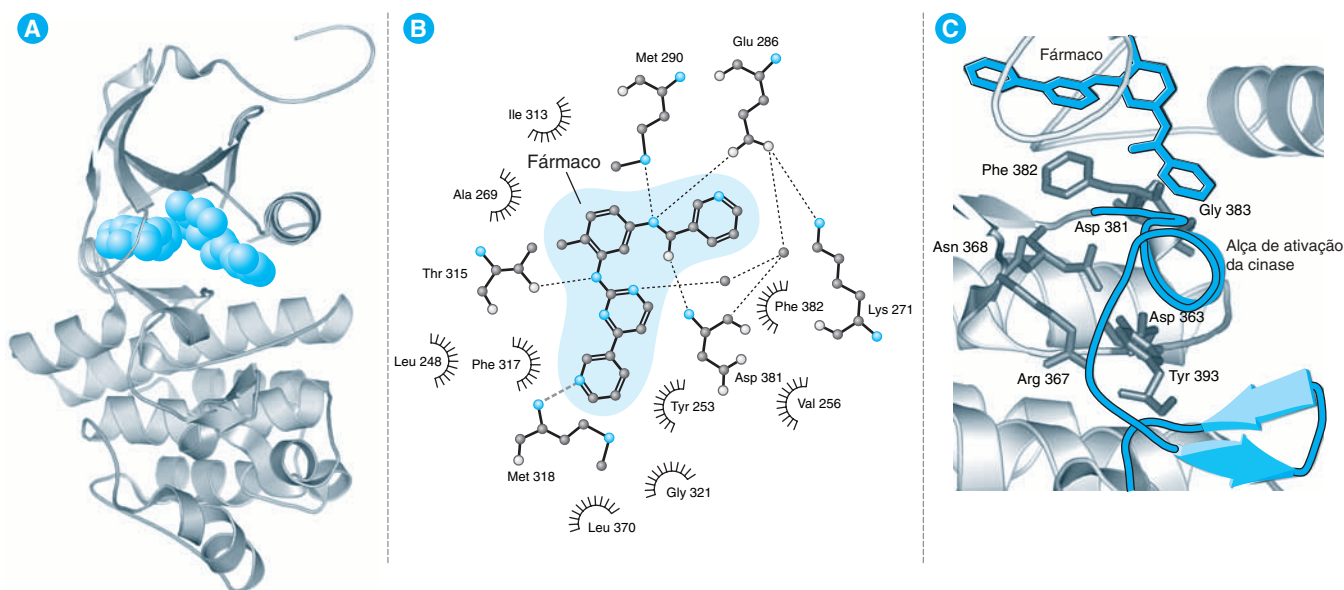
*A ligação fármaco–receptor raramente é produzida por um único tipo de interação; na verdade, é uma combinação dessas interações de ligação que proporciona ao fármaco e a seu receptor as forças necessárias para formar um complexo fármaco–receptor estável.* Em geral, a maioria das interações fármaco–receptor é constituída por múltiplas forças fracas: uma interação fármaco–receptor típica pode consistir em 10 ou mais interações de van der Waals e em algumas ligações de hidrogênio; as interações iônicas e a ligação covalente são muito menos comuns. Por exemplo, o imatinibe estabelece numerosas interações de van der Waals e ligações de hidrogênio com o sítio de ligação do ATP na BCR–Abl tirosinocinase. A soma total dessas forças cria uma forte interação (alta afinidade) entre esse fármaco e seu receptor (Fig. 1.2).

Apesar de serem relativamente raras, as interações covalentes entre um fármaco e seu receptor representam um caso especial. Com freqüência, a formação de uma ligação covalente é essencialmente irreversível, e nesses casos o fármaco e o receptor formam um complexo inativo. Para readquirir a sua atividade, a célula precisa sintetizar uma nova molécula de receptor para substituir a proteína inativada; por outro lado, a molécula do fármaco que também faz parte do complexo inativo não está disponível para inibir outras moléculas do receptor. Os fármacos que modificam seus receptores-alvo (freqüentemente enzimas) através desse mecanismo são algumas vezes denominados **substratos suicidas**.

A estrutura molecular de um fármaco é que determina as propriedades físicas e químicas que contribuem para sua ligação específica ao receptor. Os fatores importantes incluem a hidrofobicidade, o estado de ionização ( $pK_a$ ), a conformação e a estereoquímica da molécula do fármaco. Todos esses fatores combinam-se para estabelecer a complementaridade do fármaco com o sítio de ligação. As bolsas de ligação dos receptores são altamente específicas, e pequenas alterações no fármaco podem ter um acentuado efeito sobre a afinidade da interação fármaco–receptor. Por exemplo, a **estereoquímica do fármaco** possui grande impacto sobre a força da interação de ligação. A **varfarina** é sintetizada e administrada como mistura racê-

**QUADRO 1.1** Força Relativa das Ligações entre Receptores e Fármacos

TIPO DE LIGAÇÃO	MECANISMO	FORÇA DA LIGAÇÃO
van der Waals	A mudança de densidade de elétrons em áreas de uma molécula ou em uma molécula como um todo resulta na geração de cargas positivas ou negativas transitórias. Essas áreas interagem com áreas transitórias de carga oposta sobre outra molécula.	+
Hidrogênio	Os átomos de hidrogênio ligados ao nitrogênio ou oxigênio tornam-se mais positivamente polarizados, permitindo a sua ligação a átomos de polarização mais negativa, como oxigênio, nitrogênio ou enxofre.	++
Iônica	Os átomos com excesso de elétrons (conferindo ao átomo uma carga negativa global) são atraídos por átomos com deficiência de elétrons (conferindo ao átomo uma carga positiva global).	+++
Covalente	Dois átomos em ligação compartilham elétrons.	++++



**Fig. 1.2 Base estrutural da inibição enzimática específica: interação do imatinibe com a BCR-Abl.** **A.** A porção cinase da BCR-Abl tirosinocinase é mostrada em formato de fita (*cinza*). Um análogo do imatinibe, um inibidor específico da BCR-Abl tirosinocinase, é mostrado na forma de modelo espacial (*azul*). **B.** Diagrama detalhado das interações intermoleculares entre o fármaco (*na cor azul*) e os resíduos de aminoácidos da proteína BCR-Abl. As ligações de hidrogênio estão indicadas por linhas tracejadas, enquanto as interações de van der Waals (indicadas por halos ao redor do nome do aminoácido e sua posição na seqüência da proteína) são mostradas para nove aminoácidos com cadeias laterais hidrofóbicas. **C.** A interação do fármaco (*azul*) com a proteína BCR-Abl (*cinza*) inibe a fosforilação de uma alça de ativação crítica (*formato em fita de cor azul intensa*), impedindo, assim, a atividade catalítica.

mica (uma mistura contendo 50% da molécula dextrógira e 50% da molécula levógira); todavia, o enantiômero S é quatro vezes mais potente do que o enantiômero R, em virtude de uma interação mais forte da forma S com o seu sítio de ligação na vitamina K epóxido redutase. A estereoquímica também pode afetar a toxicidade nos casos em que um enantiômero de um fármaco produz o efeito terapêutico desejado, enquanto o outro enantiômero exerce um efeito tóxico indesejável, talvez em virtude de uma interação com um segundo receptor ou de seu metabolismo a uma espécie tóxica. Embora seja algumas vezes difícil a síntese e purificação em larga escala de enantiômeros individuais por laboratórios farmacêuticos, alguns dos fármacos atualmente comercializados são produzidos como enantiômeros individuais nos casos em que um dos enantiômeros possui maior eficácia e/ou menor toxicidade do que a sua imagem especular.

## IMPACTO DA LIGAÇÃO DO FÁRMACO SOBRE O RECEPTOR

De que maneira a ligação do fármaco produz uma alteração bioquímica e/ou fisiológica no organismo? No caso dos receptores com atividade enzimática, o sítio de ligação do fármaco é freqüentemente o **sítio ativo** onde uma transformação enzimática é catalisada. Por conseguinte, a atividade catalítica da enzima é inibida por fármacos que impedem a ligação do substrato ao sítio ou que o modificam de modo covalente. Nos casos em que o sítio de ligação não é o sítio ativo da enzima, os fármacos podem produzir uma mudança ao impedir a ligação de ligantes endógenos às bolsas de ligação de seus receptores. Entretanto, em numerosas interações fármaco-receptor, a ligação de um fármaco a seu receptor resulta em uma mudança na conformação do receptor. A alteração da forma do receptor pode afetar sua função, aumentando, inclusive, a afinidade do fármaco pelo receptor. Essa interação é freqüentemente designada como **adaptação induzida**, visto que a conformação do

receptor é modificada de modo a melhorar a qualidade da interação de ligação.

O princípio de adaptação induzida sugere que a ligação fármaco-receptor pode ter profundos efeitos sobre a conformação do receptor. Ao induzir alterações na conformação do receptor, muitos fármacos não apenas melhoram a qualidade da interação de ligação, como também alteram a ação do receptor. A mudança de forma induzida pelo fármaco é algumas vezes idêntica àquela produzida pela ligação de um ligante endógeno. Por exemplo, todos os análogos da **insulina** administrados de forma exógena estimulam o receptor de insulina na mesma intensidade, apesar de suas seqüências de aminoácidos serem ligeiramente diferentes. Em outros casos, a ligação do fármaco altera a forma do receptor, tornando-o mais ou menos funcional do que o normal. Por exemplo, a ligação do imatinibe à BCR-Abl tirosinocinase faz com que a proteína assuma uma conformação enzimaticamente inativa, inibindo, assim, a atividade cinase do receptor.

Outra maneira de descrever o princípio de adaptação induzida é considerar o fato de que muitos receptores ocorrem em múltiplos estados de conformação — por exemplo, estado inativo (ou fechado), ativo (ou aberto) e dessensibilizado (ou inativado) — e o fato de que a ligação de um fármaco ao receptor estabiliza uma ou mais dessas conformações. Os modelos quantitativos que incorporam esses conceitos das interações fármaco-receptor são discutidos no Cap. 2.

## EFEITOS DAS MEMBRANAS SOBRE AS INTERAÇÕES FÁRMACO-RECEPTOR

A estrutura do receptor determina não apenas as suas afinidades de ligação para fármacos e ligantes endógenos, mas também a localização da proteína em relação aos limites celulares, como a membrana plasmática. As proteínas que possuem grandes domínios hidrofóbicos são capazes de residir na membrana plasmática, em virtude do elevado conteúdo de

lipídios da membrana. Muitos receptores transmembrana apresentam domínios lipofílicos que estão assentados na membrana e domínios hidrofílicos que residem nos espaços intracelular e extracelular. Outros receptores de fármacos, incluindo diversos reguladores da transcrição (também denominados **fatores de transcrição**), só possuem domínios hidrofílicos e podem residir no citoplasma, no núcleo ou em ambos.

Assim como a estrutura do receptor determina a sua localização em relação à membrana plasmática, *a estrutura de um fármaco afeta a sua capacidade de ter acesso ao receptor*. Por exemplo, os fármacos que são altamente hidrossolúveis têm, com frequência, menos capacidade de atravessar a membrana plasmática e ligar-se a moléculas-alvo situadas no citoplasma. Em contrapartida, certos fármacos hidrofílicos que são capazes de atravessar canais transmembrana ou de utilizar outros mecanismos de transporte podem ter rápido acesso a receptores citoplasmáticos. Os fármacos que são altamente lipofílicos, como muitos hormônios esteróides, são capazes de atravessar o ambiente lipídico hidrofóbico da membrana plasmática sem canais ou transportadores especiais, tendo conseqüentemente acesso a alvos intracelulares.

A capacidade dos fármacos de alterar a forma dos receptores faz com que a ligação de um fármaco a seu receptor sobre a superfície celular possa afetar funções no interior das células. Muitos receptores protéicos na superfície celular possuem domínios extracelulares que estão ligados a moléculas efetoras intracelulares através de domínios do receptor que se estendem pela membrana plasmática. Em alguns casos, a mudança na forma do domínio extracelular pode alterar a conformação dos domínios do receptor que atravessam a membrana e/ou que são intracelulares, resultando em alteração na função do receptor. Em outros casos, os fármacos podem estabelecer ligações cruzadas entre os domínios extracelulares de duas moléculas receptoras, formando um complexo receptor dimérico que ativa moléculas efetoras no interior da célula.

Todos esses fatores — estrutura do fármaco e do receptor, forças químicas que influenciam a interação fármaco–receptor, solubilidade do fármaco na água e na membrana plasmática e função do receptor no seu ambiente celular — conferem **especificidade** significativa às interações entre fármacos e seus receptores-alvo. Este livro apresenta numerosos exemplos de fármacos que podem ter acesso e ligar-se a receptores de modo a induzir uma mudança de sua conformação, produzindo conseqüentemente um efeito bioquímico ou fisiológico. Esse princípio sugere que, uma vez adquirido o conhecimento da estrutura de um receptor, pode-se, teoricamente, projetar um fármaco capaz de interromper a atividade deste receptor. Com efeito, existem, no momento atual, muitas pesquisas em andamento, que têm por objetivo aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade dos fármacos através de uma alteração da sua estrutura, de modo que possam ligar-se de modo mais seletivo a seus alvos. Esse processo, conhecido como **planejamento racional de fármacos**, propiciou o desenvolvimento de inibidores da protease que afetaram profundamente a evolução da doença pelo HIV, bem como de agentes antineoplásicos, como o imatinibe. Essa abordagem no desenvolvimento de fármacos é discutida com mais detalhes no Cap. 48.

## DETERMINANTES MOLECULARES E CELULARES DA SELETIVIDADE DOS FÁRMACOS

Um fármaco ideal é aquele capaz de interagir apenas com um alvo molecular que produza o efeito terapêutico desejado, mas

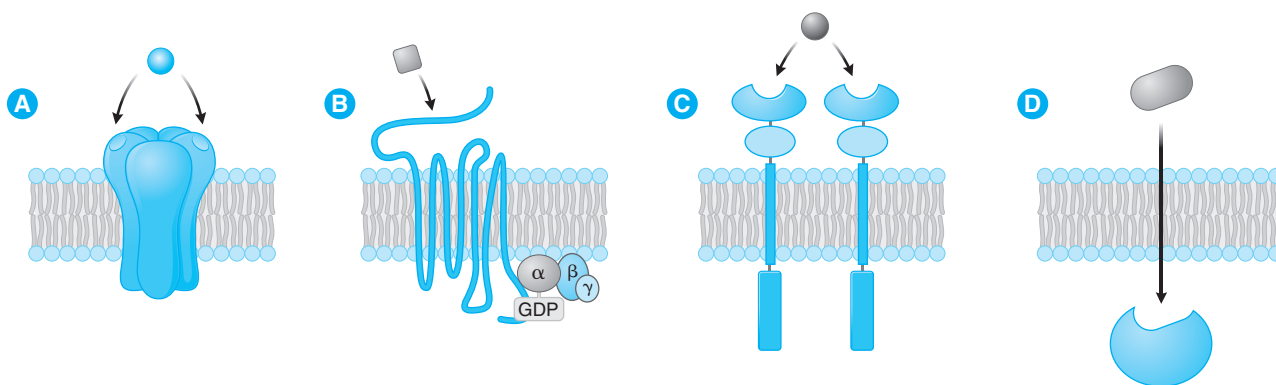
não com alvos moleculares capazes de provocar efeitos adversos indesejáveis. Embora esse fármaco ideal ainda não tenha sido descoberto (isto é, todos os fármacos de uso clínico atual têm o potencial de produzir efeitos adversos, bem como efeitos terapêuticos), os farmacologistas podem tirar proveito de diversos determinantes da **seletividade** dos fármacos numa tentativa de atingir essa meta. A seletividade quanto à ação de um fármaco pode ser obtida através de pelo menos duas categorias de mecanismos: (1) a especificidade de subtipos de receptores quanto ao tipo celular e (2) a especificidade do acoplamento receptor–efetor quanto ao tipo celular.

Embora numerosos receptores potenciais de fármacos estejam amplamente distribuídos entre diversos tipos de células, alguns receptores são mais limitados na sua distribuição. A administração sistêmica de fármacos que interagem com esses receptores localizados pode resultar em efeito terapêutico altamente seletivo. Por exemplo, os fármacos cujos alvos consistem em processos universais, como a síntese de DNA, tendem a causar efeitos colaterais tóxicos significativos; este é o caso de numerosos agentes quimioterápicos atualmente disponíveis para o tratamento do câncer. Outros fármacos cujos alvos consistem em processos que se restringem a determinado tipo de célula, como a produção de ácido no estômago, podem ter menos efeitos adversos. O imatinibe é um fármaco extremamente seletivo, visto que a proteína BCR–Abl não é expressa nas células normais (não-cancerosas). Em geral, *quanto mais restrita a distribuição celular do receptor-alvo de determinado fármaco, maior a probabilidade de o fármaco ser seletivo*.

De forma semelhante, embora muitos tipos diferentes de células possam expressar o mesmo alvo molecular para determinado fármaco, o efeito desse fármaco pode diferir nos vários tipos celulares, devido a mecanismos diferenciais de acoplamento receptor–efetor ou a exigências diferenciais do alvo do fármaco nos vários tipos de células. Por exemplo, embora os canais de cálcio regulados por voltagem sejam universalmente expressos no coração, as células marca-passo cardíacas são relativamente mais sensíveis aos efeitos dos agentes bloqueadores dos canais de cálcio do que as células musculares ventriculares cardíacas. Esse efeito diferencial é atribuível ao fato de que a propagação do potencial de ação depende principalmente da ação dos canais de cálcio nas células marca-passo cardíacas, enquanto os canais de sódio são mais importantes que os de cálcio nos potenciais de ação das células musculares ventriculares. Em geral, *quanto maior a diferença nos mecanismos de acoplamento receptor–efetor entre os vários tipos de células que expressam determinado alvo molecular para um fármaco, mais seletivo tende a ser o fármaco*.

## PRINCIPAIS TIPOS DE RECEPTORES DE FÁRMACOS

Tendo em vista a grande diversidade de moléculas de fármacos, seria, aparentemente, muito provável que as interações entre fármacos e seus alvos moleculares fossem igualmente diversas. Isso é apenas parte da verdade. Com efeito, *a maioria das interações fármaco–receptor atualmente elucidadas podem ser classificadas, em sua maioria, em seis grandes grupos*. Esses grupos compreendem as interações entre fármacos e (1) canais iônicos transmembrana, (2) receptores transmembrana acoplados a proteínas G intracelulares, (3) receptores transmembrana com domínios citosólicos enzimáticos, (4) receptores intracelulares, incluindo enzimas, reguladores da transcrição e proteínas estruturais, (5) enzimas extracelulares e (6) receptores de



**Fig. 1.3 Quatro tipos principais de interações entre fármacos e receptores.** As interações fármaco–receptor podem ser divididas, em sua maioria, em quatro grupos. **A.** O fármaco pode ligar-se a canais iônicos que se estendem pela membrana plasmática, produzindo uma alteração na condutância do canal. **B.** Os receptores hepta-helicoidais que se estendem através da membrana plasmática estão acoplados funcionalmente a proteínas G intracelulares. Os fármacos podem influenciar as ações desses receptores através de sua ligação à superfície extracelular ou à região transmembrana do receptor. **C.** O fármaco pode ligar-se ao domínio extracelular de um receptor transmembrana e causar uma alteração de sinalização no interior da célula, por meio da ativação ou inibição de um domínio intracelular enzimático (boxe retangular) da molécula do receptor. **D.** Os fármacos podem sofrer difusão através da membrana plasmática e ligar-se a receptores citoplasmáticos ou nucleares. Trata-se frequentemente da via utilizada pelos fármacos lipofílicos (por exemplo, fármacos que se ligam a receptores de hormônios esteróides). Alternativamente, os fármacos podem inibir enzimas no espaço extracelular, sem a necessidade de atravessar a membrana plasmática (*não mostrado*).

adesão de superfície celular (Fig. 1.3). O Quadro 1.2 fornece um resumo de cada tipo principal de interação.

O fato de saber se determinado fármaco ativa ou inibe o seu alvo e com que intensidade ele o faz fornece valiosas informações sobre a interação. Embora a **farmacodinâmica** (o estudo dos efeitos dos fármacos sobre o corpo humano) seja considerada de modo detalhado no próximo capítulo, é conveniente citar de modo sucinto as principais relações farmacodinâmicas entre fármacos e seus alvos antes de examinar os mecanismos moleculares das interações fármaco–receptor. *Os agonistas são moléculas que, através de sua ligação a seus alvos, produzem uma alteração na atividade desses alvos.* Os **agonistas integrais** ligam-se a seus alvos e os ativam até o grau máximo possível. Por exemplo, a acetilcolina liga-se ao receptor nicotínico de acetilcolina e induz uma alteração de conformação no canal iônico associado ao receptor, de um estado não-condutor para um estado totalmente condutor. Os **agonistas parciais** produzem uma resposta submáxima através de sua ligação a seus alvos. Os **agonistas inversos** causam inativação de alvos constitutivamente ativos. Os **antagonistas inibem a capacidade de ativação (ou inativação) de seus alvos por agonistas fisiológicos ou farmacológicos.** Os fármacos que bloqueiam diretamente o sítio de ligação de um agonista fisiológico são denominados **antagonistas competitivos.** Os

fármacos que se ligam a outros sítios na molécula do alvo e que, portanto, impedem a alteração de conformação necessária para a ativação (ou inativação) do receptor podem ser **antagonistas não-competitivos** (ver Cap. 2). Como o mecanismo de cada interação fármaco–receptor é delineado nas várias seções que se seguem, convém considerar, em nível estrutural, como podem ser produzidos esses diferentes efeitos farmacodinâmicos.

## CANAIIS IÔNICOS TRANSMEMBRANA

A passagem de íons e de outras moléculas hidrofílicas através da membrana plasmática é necessária para numerosas funções celulares. Esses processos são regulados por canais transmembrana especializados. As funções dos **canais iônicos** são diversas, incluindo funções fundamentais na neurotransmissão, na condução cardíaca, na contração muscular e na secreção. Por conseguinte, os fármacos cuja ação é direcionada para os canais iônicos podem exercer impacto significativo sobre as principais funções orgânicas.

São utilizados três mecanismos principais na regulação da atividade dos canais iônicos transmembrana. Em alguns canais, a condutância é controlada pela ligação do ligante ao canal. Em outros canais, essa condutância é regulada por mudanças de voltagem através da membrana plasmática. Em outros canais

### QUADRO 1.2 Seis Principais Tipos de Interações Fármaco–Receptor

TIPO DE RECEPTOR	LOCAL DE INTERAÇÃO FÁRMACO–RECEPTOR	LOCAL DA AÇÃO RESULTANTE
Canal iônico transmembrana	Extracelular, no interior do canal ou intracelular	Citoplasma
Transmembrana ligado a proteína G intracelular	Extracelular ou dentro da membrana	Citoplasma
Transmembrana com domínio citosólico enzimático	Extracelular	Citoplasma
Intracelular	Citoplasma ou núcleo	Citoplasma ou núcleo
Enzima extracelular	Extracelular	Extracelular
Adesão	Extracelular	Extracelular

**QUADRO 1.3 Três Tipos Principais de Canais Iônicos Transmembrana**

TIPO DE CANAL	MECANISMO DE ATIVAÇÃO	FUNÇÃO
Regulado por ligante	Ligação do ligante ao canal	Alteração da condutância iônica
Regulado por voltagem	Alteração no gradiente de voltagem transmembrana	Alteração da condutância iônica
Regulado por segundo mensageiro	Ligação do ligante ao receptor transmembrana com domínio citosólico acoplado à proteína G, resultando em geração de segundo mensageiro	O segundo mensageiro regula a condutância iônica do canal

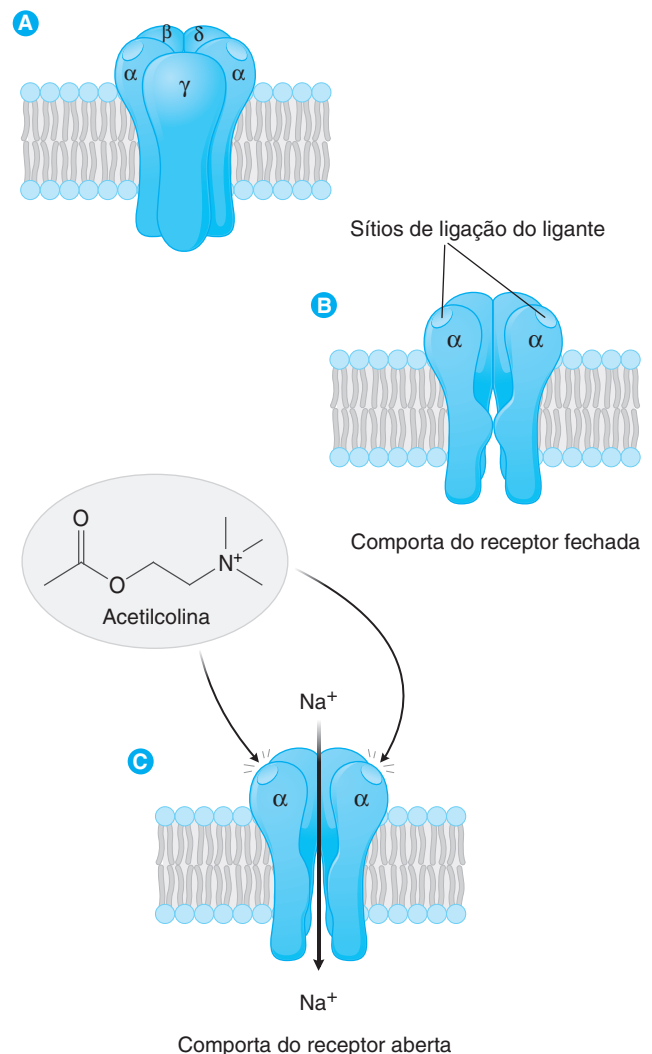
ainda, a condutância é controlada pela ligação do ligante a receptores de membrana plasmática que estão de algum modo fixados ao canal. O primeiro grupo de canais é conhecido como **regulado por ligante**, o segundo grupo, como **regulado por voltagem**, e o terceiro, como **regulado por segundo mensageiro**. O Quadro 1.3 fornece um resumo do mecanismo de ativação e função de cada tipo de canal.

Em geral, os canais são altamente seletivos para os íons que eles conduzem. Assim, por exemplo, a propagação do potencial de ação nos neurônios do sistema nervoso central e sistema nervoso periférico ocorre em consequência da estimulação sincrônica de canais iônicos regulados por voltagem, que permitem a passagem seletiva de íons  $\text{Na}^+$  para o interior da célula. Quando o potencial de membrana nesse neurônio torna-se suficientemente positivo, ocorre abertura dos canais de  $\text{Na}^+$  regulados por voltagem, permitindo um grande influxo de íons sódio extracelulares, que despolarizam ainda mais a célula. O papel dos canais seletivos para íons na geração e na propagação do potencial de ação é discutido no Cap. 6.

A maioria dos canais iônicos compartilha uma certa semelhança estrutural, independentemente de sua seletividade para íons, magnitude de condutância ou mecanismos de ativação (regulação) ou inativação. Os canais iônicos tendem a ser macromoléculas semelhantes a tubos, constituídas por certo número de subunidades protéicas que atravessam a membrana plasmática. O **domínio de ligação do ligante** pode ser extracelular, localizado dentro do canal, ou intracelular, enquanto o domínio que interage com outros receptores ou moduladores é, com mais frequência, intracelular. A estrutura do receptor nicotínico de acetilcolina (ACh) foi estabelecida até uma resolução de 4,6 Å, fornecendo um exemplo da estrutura de um importante canal iônico regulado por ligante. Esse receptor é constituído de cinco subunidades, e cada uma delas atravessa a membrana plasmática (Fig. 1.4). Duas das subunidades foram designadas como  $\alpha$ ; cada uma contém um único sítio de ligação extracelular para a ACh. No estado livre (sem ligante) do receptor, o canal encontra-se ocluído por cadeias laterais de aminoácidos e, dessa maneira, não permite a passagem de íons. A ligação de duas moléculas de acetilcolina ao receptor induz uma alteração de sua conformação, que abre o canal e permite a condutância de íons.

Embora o receptor nicotínico de ACh pareça assumir apenas dois estados, isto é, aberto ou fechado, muitos canais iônicos são capazes de assumir outros estados. Assim, por exemplo, alguns canais iônicos podem tornar-se **refratários** ou **inativados**. Nesse estado, a permeabilidade do canal não pode ser alterada durante um certo período de tempo, conhecido como período refratário do canal. O canal de sódio regulado por voltagem sofre um ciclo de ativação, abertura do canal, fechamento

do canal e inativação do canal. Durante o período de inativação (refratário), o canal não pode ser reativado durante alguns milissegundos, mesmo se o potencial de membrana retornar para uma voltagem que normalmente estimula a abertura do canal. Alguns fármacos ligam-se com diferentes afinidades a



**Fig. 1.4 Receptor nicotínico de acetilcolina regulado por ligante.** A. O receptor de acetilcolina (ACh) da membrana plasmática é composto de cinco subunidades – duas subunidades  $\alpha$ , uma subunidade  $\beta$ , uma subunidade  $\gamma$  e uma subunidade  $\delta$ . B. A subunidade  $\gamma$  foi removida para mostrar a estrutura esquemática interna do receptor, demonstrando que ele forma um canal transmembrana. Na ausência de ACh, a comporta do receptor está fechada, e os cátions (mais especificamente íons sódio  $[\text{Na}^+]$ ) são incapazes de atravessar o canal. C. Quando a ACh liga-se a ambas as subunidades  $\alpha$ , o canal abre-se, e o sódio pode seguir ao longo de seu gradiente de concentração para dentro da célula.



estados diferentes do mesmo canal iônico. Essa **ligação dependente do estado** é importante no mecanismo de ação de alguns anestésicos locais e agentes antiarrítmicos, conforme discutido nos Caps. 10 e 18, respectivamente.

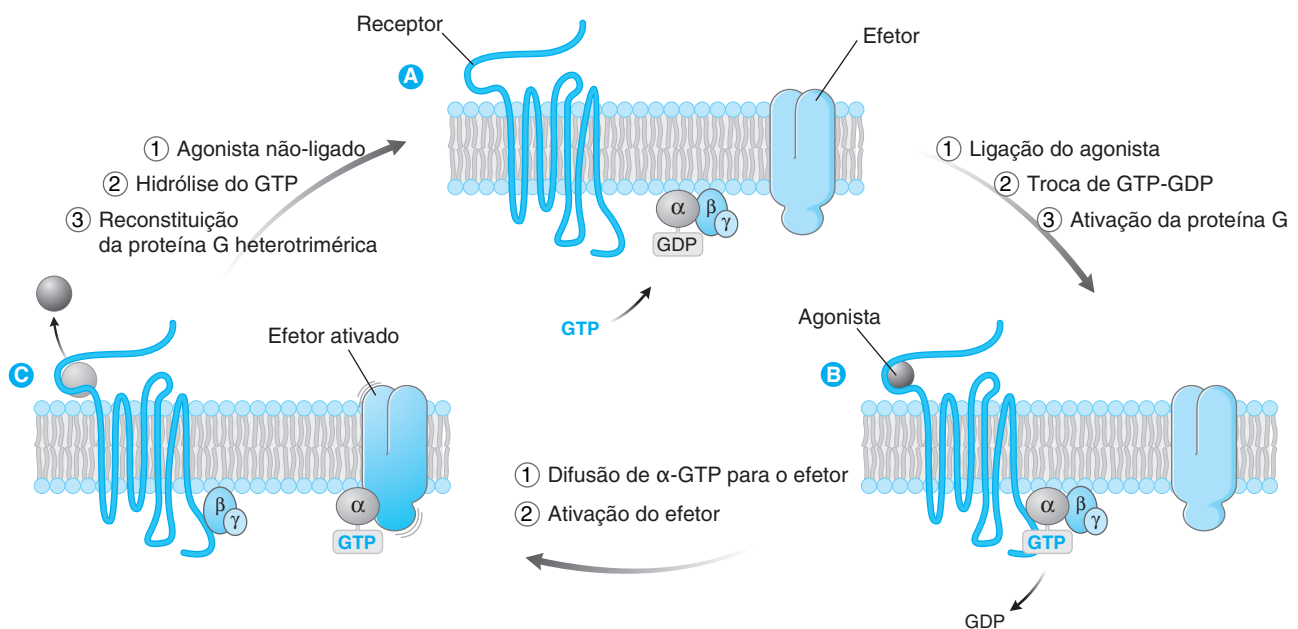
Os anestésicos locais e os benzodiazepínicos constituem duas classes importantes de fármacos que atuam através de alteração na condutância dos canais iônicos. Os anestésicos locais bloqueiam a condutância dos íons sódio através dos canais de sódio regulados por voltagem nos neurônios que transmitem a informação da dor da periferia para o sistema nervoso central, impedindo, assim, a propagação do potencial de ação e, conseqüentemente, a percepção de dor (nocicepção). Os benzodiazepínicos também atuam sobre o sistema nervoso, porém através de um mecanismo diferente. Esses fármacos inibem a neurotransmissão no sistema nervoso central ao potencializar a capacidade do transmissor ácido gama-aminobutírico (**GABA**) de aumentar a condutância de íons cloreto através das membranas neuronais, fazendo com que o potencial de membrana se afaste ainda mais de seu limiar para ativação.

## RECEPTORES TRANSMEMBRANA ACOPLADOS À PROTEÍNA G

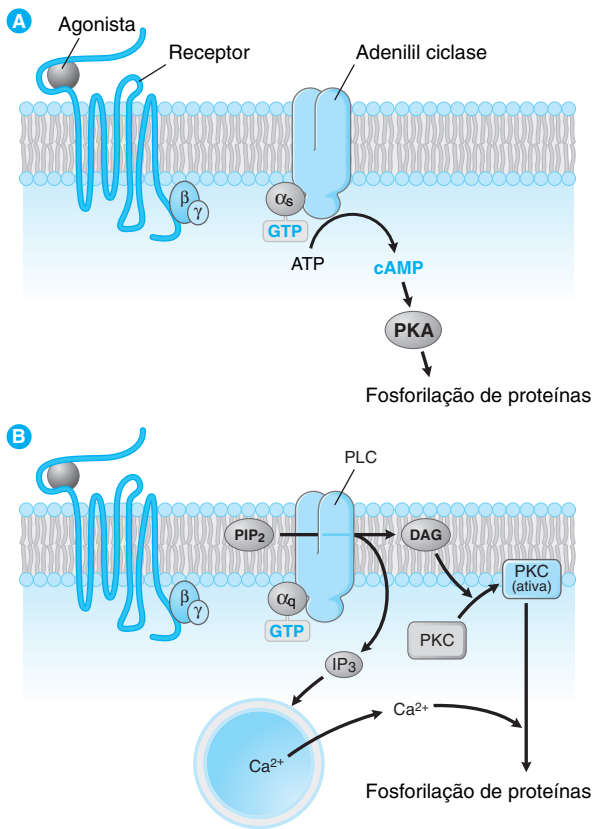
Os **receptores acoplados à proteína G** representam a classe mais abundante de receptores no corpo humano. Esses receptores, que estão expostos na superfície extracelular da membrana celular, atravessam a membrana e possuem regiões intracelulares que ativam uma classe singular de moléculas de sinalização, denominadas **proteínas G**. (As proteínas G são assim designadas em virtude de sua ligação aos nucleotídeos de guanina, GTP e GDP.) Os mecanismos de sinalização acoplados à proteína G estão envolvidos em numerosos processos importantes, incluindo visão, olfação e neurotransmissão.

Todos os receptores acoplados à proteína G possuem sete regiões transmembrana dentro de uma única cadeia polipeptídica. Cada região transmembrana consiste em uma única hélice  $\alpha$ , e essas hélices  $\alpha$  estão dispostas em um modelo estrutural característico, que se assemelha em todos os membros dessa classe de receptores. O domínio extracelular dessa classe de proteínas contém habitualmente a região de ligação do ligante, apesar de alguns receptores acoplados à proteína G ligarem ligantes dentro do domínio transmembrana do receptor. No estado de repouso (não-estimulado), o domínio citoplasmático do receptor está ligado de forma não-covalente a uma proteína G, constituída por subunidades  $\alpha$  e  $\beta\gamma$ . Com o processo de ativação, a subunidade  $\alpha$  efetua a troca de GDP por GTP. A seguir, a subunidade  $\alpha$ -GTP dissocia-se da subunidade  $\beta\gamma$ , e a subunidade  $\alpha$  ou  $\beta\gamma$  difunde-se ao longo do folheto interno da membrana plasmática para interagir com diversos efetores diferentes. Esses efetores incluem a adenilil ciclase, a fosfolipase C, diversos canais iônicos e outras classes de proteínas. Os sinais mediados pelas proteínas G são habitualmente interrompidos pela hidrólise do GTP a GDP, que é catalisada pela atividade inerente de GTPase da subunidade  $\alpha$  (Fig. 1.5).

Uma das principais funções das proteínas G consiste em ativar a produção de **segundos mensageiros**, isto é, moléculas de sinalização que transmitem o sinal fornecido pelo primeiro mensageiro — habitualmente um ligante endógeno ou um fármaco exógeno — a efetores citoplasmáticos (Fig. 1.6). A via mais comum associada às proteínas G consiste na ativação de ciclases, como a adenilil ciclase, que catalisa a produção do segundo mensageiro, o 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), e a guanilil ciclase, que catalisa a produção do 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). As proteínas G podem ativar a enzima fosfolipase C (PLC), que, entre outras funções, desempenha um papel essencial no processo de regu-



**Fig. 1.5 Ativação de uma proteína G mediada por receptor e a sua interação resultante com efetores.** **A.** No estado de repouso, as subunidades  $\alpha$  e  $\beta\gamma$  de uma proteína G estão associadas entre si, e o GDP está ligado à subunidade  $\alpha$ . **B.** A ligação de um ligante extracelular (agonista) ao receptor acoplado à proteína G determina a troca de GDP por GTP na subunidade  $\alpha$ . **C.** A subunidade  $\beta\gamma$  dissocia-se da subunidade  $\alpha$ , que se difunde para interagir com proteínas efetoras. A interação da subunidade  $\alpha$  associada ao ATP com um efector ativa este efector. Em alguns casos (*não ilustrados*), a subunidade  $\beta\gamma$  também pode ativar proteínas efetoras. Dependendo do subtipo de receptor e da isoforma específica de  $G\alpha$ , a  $G\alpha$  também pode inibir a atividade de uma molécula efectora. A subunidade  $\alpha$  possui atividade intrínseca de GTPase, que resulta em hidrólise do GTP a GDP. Isso leva à reassociação da subunidade  $\alpha$  com a subunidade  $\beta\gamma$ , dando início a um novo ciclo.



**Fig. 1.6 Ativação da adenilil ciclase (AC) e da fosfolipase C (PLC) por proteínas G.** As proteínas G têm a propriedade de interagir com vários tipos diferentes de moléculas efetoras. O subtipo de proteína  $G_{\alpha}$  que é ativado frequentemente determina o efetor a ser ativado pela proteína G. Duas das subunidades mais comuns de  $G_{\alpha}$  são a  $G_{\alpha_s}$  e a  $G_{\alpha_q}$ , que estimulam a adenilil ciclase e a fosfolipase C, respectivamente. **A.** Quando estimulada pela  $G_{\alpha_s}$ , a adenilil ciclase converte o ATP em AMP cíclico (cAMP). A seguir, o cAMP ativa a proteinocinase A (PKA), que fosforila diversas proteínas citosólicas específicas. **B.** Quando estimulada pela  $G_{\alpha_q}$ , a fosfolipase C (PLC) cliva o fosfolípido de membrana fosfatidilinositol-4,5-difosfato ( $PIP_2$ ) em diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato ( $IP_3$ ). O DAG difunde-se na membrana para ativar a proteinocinase C (PKC), que, a seguir, fosforila proteínas celulares específicas. O  $IP_3$  estimula a liberação de  $Ca^{2+}$  do retículo endoplasmático para o citosol. A liberação de cálcio também estimula eventos de fosforilação de proteínas, que levam a alterações na ativação de proteínas. Apesar de não estarem ilustradas aqui, as subunidades  $\beta\gamma$  das proteínas G também podem afetar determinadas cascatas de transdução de sinais celulares.

lação da concentração de cálcio intracelular. Após ativação por uma proteína G, a PLC cliva o fosfolípido de membrana, o fosfatidilinositol-4,5-difosfato ( $PIP_2$ ), produzindo os segundos mensageiros diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato ( $IP_3$ ). O  $IP_3$  deflagra a liberação de  $Ca^{2+}$  das reservas intracelulares, aumentando acentuadamente a concentração citosólica de  $Ca^{2+}$  e ativando eventos moleculares e celulares distais. O DAG ativa a proteinocinase C, que, a seguir, medeia outros eventos moleculares e celulares, incluindo contração do músculo liso e transporte iônico transmembrana. Todos esses eventos são dinamicamente regulados, de modo que as diferentes etapas nas vias envolvidas são ativadas e inativadas com cinéticas características.

Na atualidade, já foi identificado um grande número de isoformas da proteína  $G_{\alpha}$ , exibindo, cada uma delas, efeitos singulares sobre seus alvos. Algumas dessas proteínas G incluem a proteína G estimuladora ( $G_s$ ), a proteína G inibitória ( $G_i$ ),  $G_q$ ,  $G_o$  e  $G_{12/13}$ . O Quadro 1.4 fornece exemplos dessas isoformas. O funcionamento diferencial dessas proteínas G,

#### QUADRO 1.4 As Principais Proteínas G e Exemplos de suas Ações

PROTEÍNA G	AÇÕES
G estimuladora ( $G_s$ )	Ativa os canais de $Ca^{2+}$ , ativa a adenilil ciclase
G inibitória ( $G_i$ )	Ativa os canais de $K^+$ , inibe a adenilil ciclase
$G_o$	Inibe os canais de $Ca^{2+}$
$G_q$	Ativa a fosfolipase C
$G_{12/13}$	Diversas interações com transportadores de íons

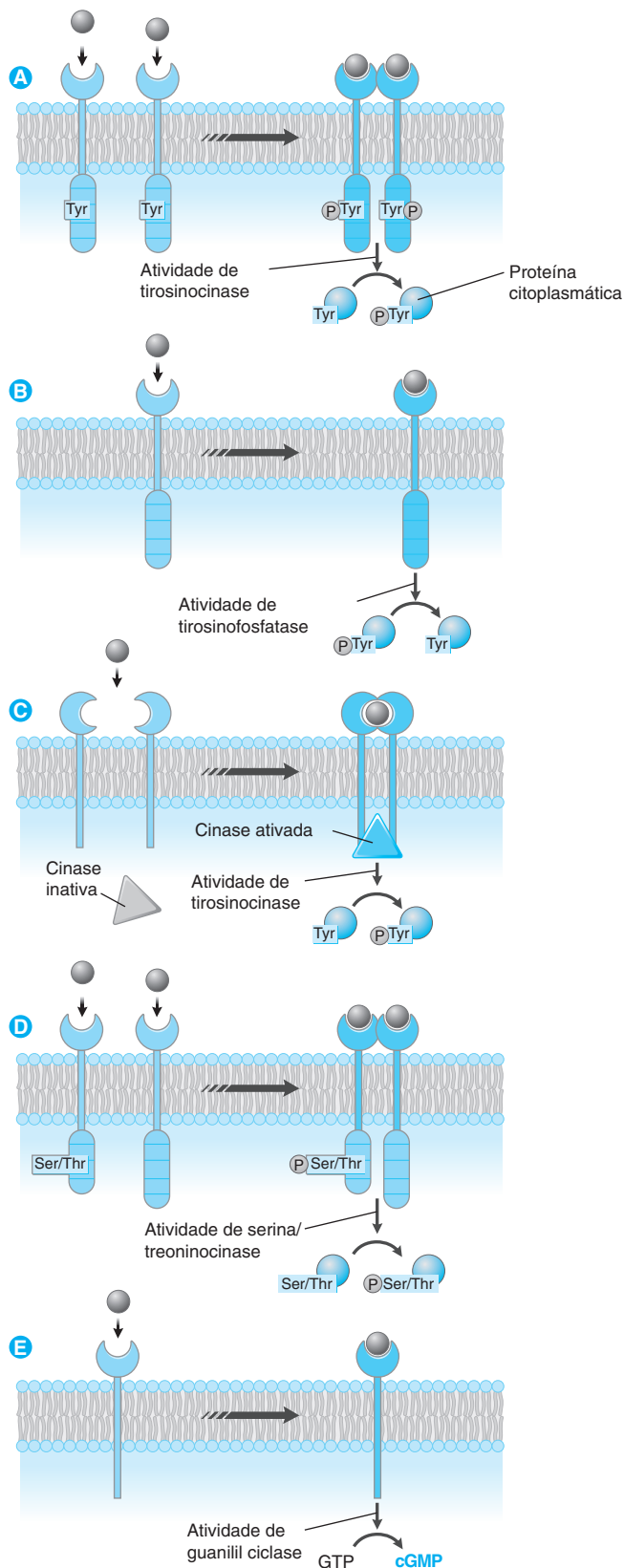
algumas das quais podem acoplar-se de diferentes maneiras ao mesmo receptor em tipos celulares distintos, é provavelmente importante na seletividade potencial de fármacos futuros. As subunidades  $\beta\gamma$  das proteínas G também podem atuar como moléculas de segundos mensageiros, embora suas ações não estejam totalmente caracterizadas.

O grupo dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos constitui uma importante classe dentro da família dos receptores acoplados à proteína G. Entre esses receptores, os que foram mais extensamente estudados foram designados como  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ . Conforme discutido de modo mais pormenorizado no Cap. 9, os receptores  $\beta_1$  desempenham um papel no controle da frequência cardíaca; os receptores  $\beta_2$  estão envolvidos no relaxamento do músculo liso; e os receptores  $\beta_3$  desempenham um papel na mobilização da energia das células adiposas. Cada um desses receptores é estimulado pela ligação de catecolaminas endógenas, como a **epinefrina** e a **norepinefrina**, ao domínio extracelular do receptor. A ligação da **epinefrina** induz uma alteração na conformação do receptor, ativando proteínas G associadas ao domínio citoplasmático do receptor. A forma ativada da proteína G (isto é, ligada ao GTP) ativa a adenilil ciclase, resultando em aumento dos níveis intracelulares de cAMP e em efeitos celulares distais. O Quadro 1.5 fornece algumas das várias localizações teciduais e ações dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

#### RECEPTORES TRANSMEMBRANA COM DOMÍNIOS CITOSÓLICOS ENZIMÁTICOS

A terceira classe importante de alvos celulares para fármacos consiste em receptores transmembrana que transduzem uma interação de ligação com ligantes extracelulares numa ação intracelular através da ativação de um domínio enzimático ligado. Esses receptores desempenham diversos papéis num conjunto diverso de processos fisiológicos, incluindo metabolismo, crescimento e diferenciação celulares. Os receptores que possuem um domínio enzimático intracelular podem ser divididos em cinco classes principais, com base no seu mecanismo citoplasmático de ação (Fig. 1.7). Todos esses receptores consistem em proteínas que atravessam uma única vez a membrana, ao contrário do modelo que atravessa sete vezes a membrana encontrado nos receptores acoplados à proteína G. Muitos receptores com domínios citosólicos enzimáticos formam dímeros ou complexos de múltiplas subunidades para a transdução de seus sinais.

Muitos dos receptores com domínios citosólicos enzimáticos modificam proteínas pela adição ou remoção de grupos de fosfato de resíduos de aminoácidos específicos. A **fosforilação**



**Fig. 1.7 Principais tipos de receptores transmembrana com domínios citosólicos enzimáticos.** Existem cinco categorias principais de receptores transmembrana com domínios citosólicos enzimáticos. **A.** O maior grupo é constituído pelos receptores com tirosinocinases. Após ativação induzida pelo ligante, esses receptores sofrem dimerização e transfosforilam resíduos de tirosina no receptor e, com frequência, em proteínas citoplasmáticas alvo. O receptor de insulina e a proteína BCR-Abl fornecem exemplos de receptores com tirosinocinases. **B.** Alguns receptores podem atuar como tirosinofosfatases.

### QUADRO 1.5 Localização Tecidual e Ação dos Receptores $\beta$ -Adrenérgicos

RECEPTOR	LOCALIZAÇÃO TECIDUAL	AÇÃO
$\beta_1$	Nó SA do coração	Aumenta a frequência cardíaca
	Músculo cardíaco	Aumenta a contratilidade
	Tecido adiposo	Aumenta a lipólise
$\beta_2$	Músculo liso brônquico	Dilata os brônquios
	Músculo liso gastrointestinal	Provoca constrição dos esfíncteres e relaxa a parede intestinal
	Útero	Relaxa a parede uterina
	Bexiga	Relaxa a bexiga
	Fígado	Aumenta a gliconeogênese e a glicólise
	Pâncreas	Aumenta a liberação de insulina
$\beta_3$	Tecido adiposo	Aumenta a lipólise

é um mecanismo ubíquo de sinalização de proteínas. A grande carga negativa dos grupos de fosfato pode alterar drasticamente a estrutura tridimensional de uma proteína e, conseqüentemente, modificar a atividade dessa proteína. Além disso, a fosforilação é um processo facilmente reversível, permitindo, desse modo, que esse mecanismo de sinalização possa atuar especificamente no tempo e no espaço.

### Receptores com Tirosinocinases

O maior grupo de receptores transmembrana com domínios citosólicos enzimáticos é a família dos receptores com tirosinocinase. Esses receptores transduzem sinais de numerosos hormônios e fatores de crescimento através da fosforilação de resíduos de tirosina na cauda citoplasmática do receptor. Isso leva ao recrutamento e à fosforilação subsequente da tirosina de diversas moléculas sinalizadoras citosólicas.

O receptor de insulina é um receptor com tirosinocinase bem caracterizado. Esse receptor é constituído por duas subunidades  $\alpha$  extracelulares, que estão ligadas de forma covalente a duas subunidades  $\beta$  que atravessam a membrana. A ligação da insulina às subunidades  $\alpha$  resulta numa mudança na conformação das subunidades  $\beta$  adjacentes, determinando a aproximação das

Esses receptores desfosforilam resíduos de tirosina em outros receptores transmembrana ou em proteínas citosólicas. Muitas células do sistema imune possuem receptores com tirosinofosfatases. **C.** Alguns receptores associados a tirosinocinase carecem de um domínio enzimático definitivo, porém a ligação do ligante ao receptor desencadeia a ativação de proteinocinases associadas ao receptor (denominadas **tirosinocinases não-receptoras**) que, em seguida, fosforilam resíduos de tirosina em certas proteínas citosólicas. **D.** Os receptores com serina/treoninocinases fosforilam resíduos de serina e de treonina em determinadas proteínas-alvo citosólicas. Os membros da superfamília de receptores do TGF- $\beta$  pertencem a essa categoria. **E.** Os receptores com guanilil ciclase contêm um domínio citosólico que catalisa a formação do cGMP a partir do GTP. O receptor do peptídeo natriurético tipo B é um dos receptores de guanilil ciclase que foi bem caracterizado.

subunidades  $\beta$  entre si no lado intracelular da membrana. A proximidade das duas subunidades  $\beta$  promove uma reação de transfosforilação, em que uma subunidade  $\beta$  fosforila a outra (“autofosforilação”). A seguir, os resíduos de tirosina fosforilados atuam para recrutar outras proteínas citosólicas, conhecidas como proteínas do substrato do receptor de insulina (IRS). O diabetes melito tipo 2 pode, em alguns casos, estar associado a defeitos na sinalização pós-receptor de insulina; por conseguinte, o conhecimento das vias de sinalização do receptor de insulina é relevante no planejamento potencial da terapia racional. O mecanismo de sinalização dos receptores de insulina é discutido de modo mais pormenorizado no Cap. 29.

Tendo em vista que as tirosinocinases receptoras desempenham um importante papel no crescimento e na diferenciação celulares, não é surpreendente que a ocorrência de mutações de “ganho de função” nesses receptores (isto é, mutações que induzem uma atividade *independente de ligante* dessas moléculas) possa resultar em crescimento descontrolado das células e em câncer. No caso apresentado na Introdução, verificamos que a leucemia mielóide crônica está associada ao cromossomo Filadélfia, que resulta de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22. O cromossomo mutante codifica uma tirosinocinase receptora constitutivamente ativa, designada como proteína BCR-Abl (BCR e Abl são as abreviaturas para “*break-point cluster region*” — “região de agrupamento de quebra” — e “Abelson”, respectivamente, as duas regiões cromossômicas que sofrem translocação com alta frequência nessa forma de leucemia). A atividade constitutiva dessa enzima resulta na fosforilação de diversas proteínas citosólicas, levando a uma perda da regulação do crescimento das células mielóides e desenvolvimento de leucemia mielóide crônica. O imatinibe inibe a atividade da BCR-Abl ao neutralizar a sua capacidade de fosforilar substratos. Trata-se do primeiro exemplo de um fármaco dirigido especificamente para tirosinocinases receptoras, e o seu sucesso está estimulando o desenvolvimento de diversos fármacos capazes de atuar por mecanismos semelhantes.

## Receptores com Tirosofosfatases

Assim como os receptores com tirosinocinases fosforilam os resíduos de tirosina de proteínas citoplasmáticas, os receptores com tirosofosfatases removem grupos de fosfato de resíduos de tirosina específicos. Em alguns casos, isso pode constituir um exemplo de convergência de receptores (discutido adiante), em que os efeitos diferenciais de dois tipos de receptores podem anular o efeito do outro. Todavia, os receptores com tirosofosfatases também possuem novos mecanismos de sinalização. Muitos receptores com tirosofosfatases são encontrados em células imunes, onde regulam a ativação celular. Esses receptores são discutidos com mais detalhes no Cap. 44.

## Receptores Associados a Tirosinocinase

Os receptores associados a tirosinocinase formam uma família distinta de proteínas que, embora careçam de atividade catalítica inerente, recrutam proteínas de sinalização citosólicas ativas através de um processo dependente de ligante. Essas proteínas citosólicas são também denominadas (de modo um tanto confuso) **tirosinocinases não-receptoras**. A ativação de receptores de superfície celular associados a tirosinocinase pelo ligante induz o agrupamento dos receptores. Esse evento de agrupamento recruta proteínas citoplasmáticas, que são então ativadas para fosforilar outras proteínas nos resíduos de tirosina. Por conseguinte, o efeito distal é muito semelhante ao das tirosinocinases receptoras,

exceto que os receptores associados a tirosinocinase dependem de uma cinase não-receptora para a fosforilação das proteínas-alvo. Entre exemplos importantes de receptores associados a tirosinocinase, destacam-se os receptores de citocinas e vários outros receptores no sistema imune. Esses receptores são discutidos de modo pormenorizado no Cap. 44.

## Receptores com Serina/Treoninocinases

Esses receptores, que são membros da superfamília de receptores do fator de transformação do crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), são mediadores importantes do crescimento e da diferenciação celulares, que foram implicados na progressão do câncer e na ocorrência de metástases. Atuam através da fosforilação de resíduos de serina e treonina em proteínas-alvo citoplasmáticas. No momento atual, não se dispõe de nenhum agente farmacológico dirigido para as serina/treoninocinases, embora esses fármacos estejam em fase de desenvolvimento.

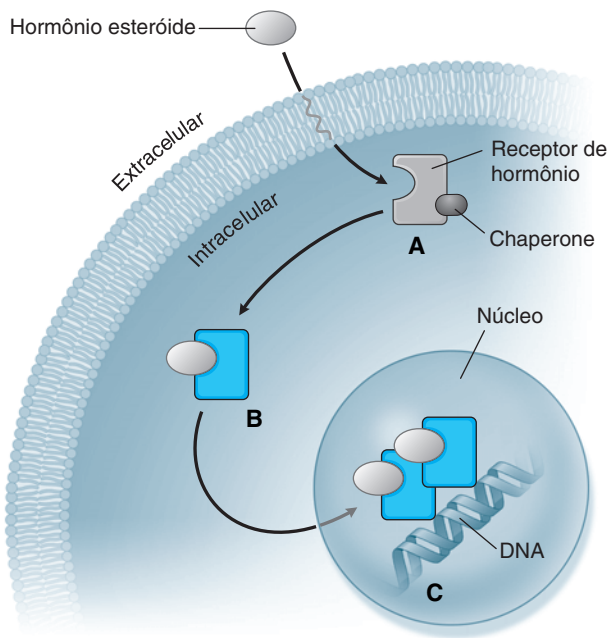
## Receptores com Guanilil Ciclases

Conforme assinalado anteriormente, a ativação dos receptores acoplados à proteína G pode induzir as subunidades da  $G\alpha$  a alterar a atividade das adenilil e guanilil ciclases. Os receptores com guanilil ciclases não possuem nenhuma proteína G intermediária. Com efeito, a ligação do ligante estimula a atividade intrínseca de guanilil ciclase do receptor, em que o GTP é convertido em cGMP. Esses receptores formam a menor família de receptores transmembrana. O peptídeo natriurético do tipo B, um hormônio secretado pelos ventrículos em resposta a uma sobrecarga de volume, atua através de um receptor com guanilil ciclase. Uma versão recombinante do ligante peptídico nativo, a **nesiritida**, foi aprovada para o tratamento da insuficiência cardíaca descompensada, conforme discutido no Cap. 20.

## RECEPTORES INTRACELULARES

As **enzimas** constituem um alvo citosólico comum, e muitos fármacos que são dirigidos para enzimas intracelulares produzem seus efeitos ao alterar a produção enzimática de moléculas sinalizadoras ou metabólicas críticas. A epóxido de vitamina K redutase, uma enzima citosólica envolvida na modificação pós-tradução de resíduos de glutamato em certos fatores da coagulação, constitui o alvo do anticoagulante **varfarina**. Muitos inibidores lipofílicos de **moléculas de transdução de sinais** citosólicas estão em fase de desenvolvimento, incluindo fármacos cujos alvos consistem em mediadores da apoptose (morte celular programada) ou da inflamação.

Os fatores reguladores da transcrição são receptores citosólicos importantes, que atuam como alvos para fármacos lipofílicos. Todas as proteínas no organismo são codificadas pelo DNA. A transcrição do DNA em RNA e a tradução do RNA em proteínas são controladas por um conjunto distinto de moléculas. A transcrição de muitos genes é regulada, em parte, pela interação entre moléculas de sinalização lipossolúveis e fatores reguladores da transcrição. Devido ao papel fundamental desempenhado pelo controle da transcrição em muitos processos biológicos, os **reguladores da transcrição** (também denominados **fatores da transcrição**) constituem os alvos de alguns fármacos importantes. Os **hormônios esteróides** formam uma classe de fármacos lipofílicos que têm a capacidade de sofrer rápida difusão através da membrana plasmática e exercer suas ações através de sua ligação a fatores da transcrição no citoplasma ou no núcleo (Fig. 1.8).



**Fig. 1.8 Ligação de uma molécula lipofílica a um fator de transcrição intracelular.** **A.** As pequenas moléculas lipofílicas podem sofrer difusão através da membrana plasmática e ligar-se a fatores de transcrição intracelulares. Este exemplo mostra a ligação de um hormônio esteróide a um receptor de hormônio citosólico, embora alguns receptores pertencentes a essa classe possam estar localizados no núcleo antes da ligação do ligante. **B.** A ligação do ligante desencadeia uma mudança na conformação do receptor (e, freqüentemente, a dissociação de uma proteína repressora chaperone), que determina o transporte do complexo ligante–receptor para o núcleo. No interior do núcleo, o complexo ligante–receptor sofre tipicamente dimerização. No exemplo ilustrado, a forma ativa do receptor é um homodímero (dois receptores idênticos ligados entre si); todavia, pode haver também a formação de heterodímeros (como o receptor de hormônio tireoidiano e o receptor retinóide X). **C.** O complexo ligante–receptor dimerizado liga-se ao DNA e, a seguir, pode recrutar co-ativadores e co-repressores (*não ilustrados aqui*). Esses complexos alteram a taxa de transcrição gênica, resultando em alteração (para cima ou para baixo) na expressão das proteínas celulares.

Assim como a forma de um fator de transcrição determina que fármacos aos quais irá se ligar, a sua forma também estabelece o local onde o fator de transcrição irá se fixar no genoma e quais moléculas co-ativadoras ou co-repressoras irão se ligar ao fator. Por meio da ativação ou inibição da transcrição, alterando, dessa maneira, as concentrações intracelulares ou extracelulares de produtos gênicos específicos, os fármacos dirigidos para os fatores de transcrição podem ter um profundo impacto sobre a função celular. As respostas celulares a esses fármacos e os efeitos que decorrem dessa resposta celular nos tecidos e sistemas orgânicos estabelecem ligações entre a interação molecular fármaco–receptor e os efeitos do fármaco sobre o organismo como um todo. Como a transcrição gênica é um processo relativamente lento (minutos a horas) e de longa duração, os fármacos cujos alvos consistem em fatores de transcrição freqüentemente necessitam de um maior período de tempo para o início de sua ação; além disso, possuem efeitos mais duradouros do que os fármacos que alteram processos mais transitórios, como a condução de íons (segundos a minutos).

Nem todos os fármacos com alvos citosólicos atuam sobre fatores de transcrição. As **proteínas estruturais**, como a tubulina, representam importantes alvos para agentes antineoplásicos capazes de sofrer difusão através da membrana plasmática da célula cancerosa. Por exemplo, os alcalóides da vinca antimetabólicos ligam-se a monômeros de tubulina e impedem a poli-

merização dessa molécula em microtúbulos. Essa inibição da formação de microtúbulos interrompe as células afetadas na metáfase. Outros fármacos ligam-se diretamente ao RNA ou aos ribossomos; esses fármacos são importantes na quimioterapia antimicrobiana e antineoplásica.

## ENZIMAS EXTRACELULARES

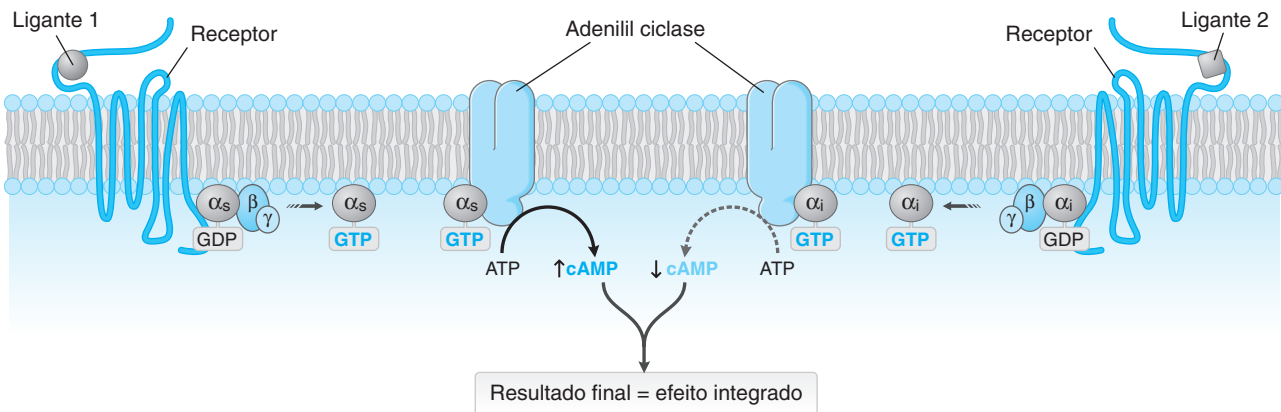
Muitos receptores importantes de fármacos são enzimas cujos sítios ativos estão localizados fora da membrana plasmática. O ambiente fora das células é constituído por um meio de proteínas e moléculas de sinalização. Enquanto muitas dessas proteínas desempenham um papel estrutural, outras são utilizadas na comunicação da informação entre células. Por conseguinte, as enzimas que modificam as moléculas que medeiam esses sinais importantes podem influenciar processos fisiológicos, como a vasoconstrição e a neurotransmissão. Um exemplo dessa classe de receptores é a **enzima conversora de angiotensina (ECA)**, que converte a angiotensina I no poderoso vasoconstritor angiotensina II. Os **inibidores da ECA** são fármacos que inibem essa conversão enzimática e que, portanto, reduzem a pressão arterial (entre outros efeitos; ver Cap. 20). Outro exemplo é fornecido pela **acetilcolinesterase**, que degrada a acetilcolina após liberação desse neurotransmissor dos neurônios colinérgicos. Os **inibidores da acetilcolinesterase** aumentam significativamente a neurotransmissão nas sinapses colinérgicas ao impedir a degradação do neurotransmissor nesses locais (ver Cap. 8).

## RECEPTORES DE ADESÃO DA SUPERFÍCIE CELULAR

Com freqüência, as células precisam interagir diretamente com outras células para o desempenho de funções específicas ou a comunicação de informações. Algumas funções importantes que exigem interações de adesão entre células incluem a formação dos tecidos e a migração das células imunes para um local de inflamação. A região de contato entre duas células é denominada **adesão**, e as interações de adesão entre células são mediadas por pares de **receptores de adesão** sobre as superfícies de cada célula. Em muitos casos, vários desses pares de receptor–contra-receptor combinam-se para assegurar uma adesão firme, e os reguladores intracelulares controlam a atividade dos receptores de adesão ao modificar a sua afinidade ou ao controlar sua expressão e localização sobre a superfície celular. Vários receptores de adesão envolvidos na resposta inflamatória são alvos interessantes para inibidores seletivos. Os inibidores de uma classe específica de receptores de adesão, conhecidos como **integrinas**, foram recentemente incluídos na clínica, e esses fármacos estão sendo estudados no tratamento de uma variedade de afecções, incluindo inflamação, esclerose múltipla e câncer (ver Cap. 44).

## PROCESSAMENTO DE SINAIS DECORRENTES DE INTERAÇÕES FÁRMACO–RECEPTOR

Muitas células no corpo são continuamente bombardeadas por inúmeros estímulos, alguns estimuladores e outros inibitórios. De que maneira as células integram esses sinais, produzindo uma resposta coerente? As proteínas G e outros segundos mensageiros parecem proporcionar pontos importantes de integração. Conforme assinalado anteriormente, foi identificado um número relativamente pequeno de segundos mensageiros, e é



**Fig. 1.9 Convergência de sinalização de dois receptores.** A transdução de cascatas de sinalização intracelulares utiliza um número limitado de mecanismos. Em alguns casos, isso propicia a convergência, em que dois receptores diferentes exercem efeitos opostos, que tendem a negar-se um ao outro na célula. Em um exemplo simples, dois receptores diferentes acoplados à proteína G podem ser estimulados por diferentes ligantes. O receptor ilustrado à esquerda está acoplado à  $G_{\alpha_s}$ , uma proteína G que estimula a adenilil ciclase a catalisar a formação de cAMP. O receptor ilustrado à direita está acoplado à  $G_{\alpha_i}$ , uma proteína G que inibe a adenilil ciclase. Quando ambos os receptores são ativados simultaneamente, podem atenuar ou até mesmo neutralizar um ao outro, como mostra a figura. Algumas vezes, a sinalização através de uma via pode alternar, quando os dois receptores são ativados de modo seqüencial.

pouco provável que muitos deles ainda sejam descobertos. Por conseguinte, os segundos mensageiros constituem um possível mecanismo interessante capaz de fornecer às células um conjunto de pontos em comum para os quais numerosos estímulos externos podem convergir, produzindo um efeito celular coordenado (Fig. 1.9).

As concentrações de íons proporcionam outro ponto de integração para os efeitos celulares, visto que a concentração celular de determinado íon resulta da atividade integrada de múltiplas correntes iônicas, que tanto aumentam quanto diminuem a concentração do íon no interior da célula. Por exemplo, o estado contrátil de uma célula muscular lisa constitui uma função da concentração intracelular de íons cálcio, que é determinada por várias condutâncias diferentes de  $Ca^{2+}$ . Essas condutâncias incluem extravasamento de íons cálcio na célula e correntes de cálcio para dentro e para fora do citoplasma através de canais especializados na membrana plasmática e no retículo endoplasmático liso.

Como a magnitude da resposta celular é, com freqüência, consideravelmente maior que a do estímulo que produziu a resposta, as células parecem ter a capacidade de amplificar os efeitos da ligação do receptor. As proteínas G fornecem um excelente exemplo de amplificação de sinais. A ligação do ligante a um receptor acoplado à proteína G serve para ativar uma única molécula de proteína G. A seguir, essa molécula de proteína G pode ligar-se a numerosas moléculas efetoras e ativá-las, como a adenilil ciclase, as quais podem, então, gerar um número ainda maior de moléculas de segundos mensageiros (neste exemplo, cAMP). Outro exemplo de amplificação de sinais é o “ $Ca^{2+}$  de deflagração”, em que um pequeno influxo de  $Ca^{2+}$  através dos canais de  $Ca^{2+}$  regulados por voltagem na membrana plasmática “deflagra” a liberação de maiores quantidades de  $Ca^{2+}$  no citoplasma, a partir das reservas intracelulares.

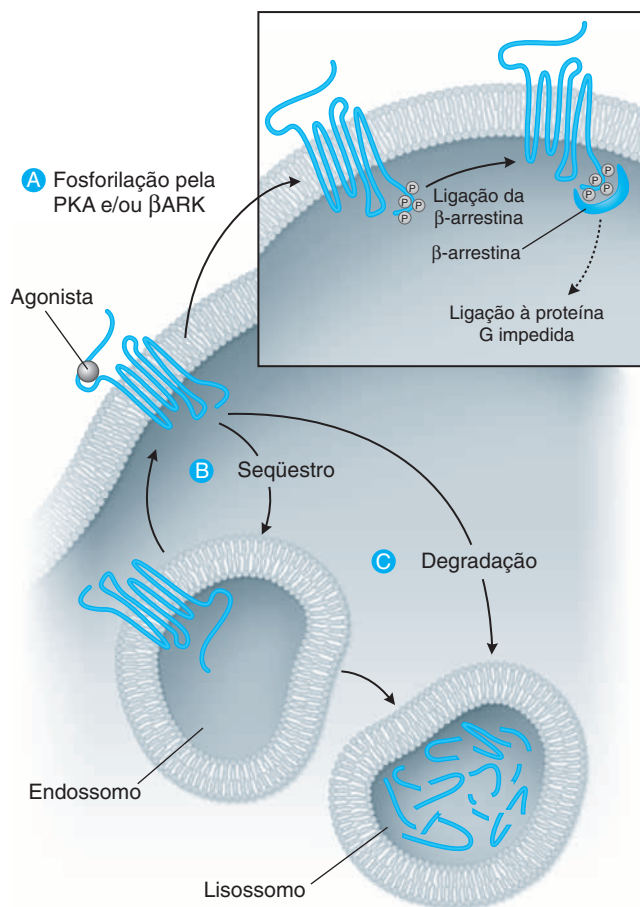
## REGULAÇÃO CELULAR DAS INTERAÇÕES FÁRMACO-RECEPTOR

A ativação ou inibição de um receptor induzidas por fármacos freqüentemente tem impacto duradouro sobre a responsividade subsequente do receptor à ligação do fármaco. Os mecanismos que medeiam esses efeitos são importantes, uma vez que

impedem a estimulação excessiva que poderia levar à lesão celular ou afetar adversamente o organismo como um todo. Muitos fármacos exibem uma redução dos efeitos com o decorrer do tempo; esse fenômeno é conhecido como **taquifilaxia**. Em termos farmacológicos, o receptor e a célula tornam-se **dessensibilizados** à ação do fármaco. Os mecanismos de dessensibilização podem ser divididos em dois tipos: a dessensibilização **homóloga**, em que ocorre diminuição dos efeitos de agonistas em apenas um tipo de receptor; e a dessensibilização **heteróloga**, em que se verifica uma diminuição coordenada dos efeitos de agonistas em dois ou mais tipos de receptores. Acredita-se que a dessensibilização heteróloga seja causada por uma alteração induzida pelo fármaco em um ponto comum de convergência nos mecanismos de ação dos receptores envolvidos, como uma molécula efetora compartilhada.

Muitos receptores exibem dessensibilização. Por exemplo, a resposta celular à estimulação repetida dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos pela epinefrina diminui uniformemente com o decorrer do tempo (Fig. 1.10). A dessensibilização dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos é mediada pela fosforilação induzida pela epinefrina da cauda citoplasmática do receptor. Essa fosforilação promove a ligação da  $\beta$ -arrestina ao receptor; por sua vez, a  $\beta$ -arrestina inibe a capacidade do receptor de estimular a proteína  $G_s$ . Na presença de níveis mais baixos de  $G_s$  ativada, a adenilil ciclase produz menos cAMP. Dessa maneira, os ciclos repetidos de ligação ligante-receptor resultam em efeitos celulares cada vez menores. Outros mecanismos celulares exercem efeitos ainda mais profundos, impedindo por completo a estimulação do receptor pelo ligante. Este último fenômeno, denominado **inativação**, também pode resultar da fosforilação do receptor; neste caso, a fosforilação bloqueia por completo a atividade de sinalização do receptor ou resulta na remoção do receptor da superfície celular.

Outro mecanismo passível de afetar a resposta celular causada pela ligação fármaco-receptor é denominado **refratariedade**. Os receptores que assumem um estado refratário após ativação necessitam de um certo período de tempo para que possam ser novamente estimulados. Conforme já assinalado, os canais de sódio regulados por voltagem, que medeiam a descarga de potenciais de ação neuronais, estão sujeitos a períodos refratários. Após a abertura do canal induzida pela despolarização da membrana, o canal de sódio regulado por voltagem fecha-se espontaneamente e não pode ser reaberto durante um certo período de tempo



**Fig. 1.10 Regulação dos receptores beta-adrenérgicos.** Os receptores beta-adrenérgicos ligados a agonistas ativam proteínas G, que, a seguir, estimulam a atividade da adenilil ciclase. **A.** A estimulação repetida ou persistente do receptor pelo agonista resulta em fosforilação de aminoácidos na extremidade C-terminal do receptor pela proteinocinase A (PKA) e/ou pelo receptor beta-adrenérgico com cinase (betaARK). A seguir, a beta-arrestina liga-se ao domínio fosforilado do receptor e bloqueia a ligação da G<sub>s</sub>, com conseqüente diminuição da atividade da adenilil ciclase (efetor). **B.** A ligação da beta-arrestina também leva ao seqüestro do receptor em compartimentos endossômicos, neutralizando efetivamente a atividade de sinalização do receptor beta-adrenérgico. A seguir, o receptor pode ser reciclado e reintroduzido na membrana plasmática. **C.** A ocupação prolongada do receptor pelo agonista pode levar à infra-regulação do receptor e sua eventual degradação. As células também podem diminuir o número de receptores de superfície através da inibição da transcrição ou da tradução do gene que codifica o receptor (não ilustrado).

(denominado **período refratário**). Essa propriedade inerente do canal determina a taxa máxima com que os neurônios podem ser estimulados e transmitir a informação.

O efeito de ligação fármaco-receptor também pode ser influenciado por alterações induzidas pelo fármaco no número de receptores sobre uma célula ou no seu interior. Um exemplo de um mecanismo molecular pelo qual o número de receptores pode ser alterado é denominado **infra-regulação**. Nesse fenômeno, a estimulação prolongada do receptor pelo ligante induz a endocitose dos receptores pela célula e o seu seqüestro em vesículas endocíticas. Esse seqüestro impede o contato dos receptores com ligantes, resultando em dessensibilização celular. Quando cessa o estímulo que levou ao seqüestro dos receptores, estes podem ser reciclados para a superfície celular, tornando-se novamente funcionais (Fig. 1.10). As células também podem ter a capacidade de alterar o nível de síntese dos receptores e, assim, regular o número de receptores disponíveis para ligação de fármacos. O seqüestro de receptores e a alteração na sua síntese ocorrem numa maior escala de tempo do que a fosforilação e também exercem efeitos mais prolongados. O Quadro 1.6 fornece um resumo dos mecanismos pelos quais os efeitos das interações fármaco-receptor podem ser regulados.

## FÁRMACOS QUE NÃO SE ENQUADRAM NO MODELO DE FÁRMACO-RECEPTOR

Embora muitos fármacos interajam com um dos tipos básicos de receptores anteriormente delineados, outros atuam por mecanismos não mediados por receptores. Seguem-se dois exemplos: os diuréticos osmóticos e os antiácidos.

Os diuréticos controlam o equilíbrio hídrico no corpo ao alterar os níveis relativos de absorção e secreção de água e íons nos rins. Muitos desses fármacos atuam sobre canais iônicos. Entretanto, uma classe de diuréticos altera o equilíbrio da água e dos íons não através de sua ligação a canais iônicos ou a receptores acoplados à proteína G, mas através de uma modificação direta da osmolaridade nos néfrons. O açúcar **manitol**, que é secretado na luz do néfron, aumenta a osmolaridade da urina a ponto de a água ser removida do sangue peritubular para a luz. Esse desvio de líquido serve para aumentar o volume de urina, ao mesmo tempo que diminui o volume sanguíneo.

Outra classe de fármacos que não se enquadra no modelo de fármaco-receptor é constituída pelos antiácidos, que são utilizados no tratamento da doença por refluxo gastroesofágico e

### QUADRO 1.6 Mecanismos de Regulação dos Receptores

MECANISMO	DEFINIÇÃO
Taquifilaxia	A administração repetida da mesma dose de um fármaco resulta em redução do efeito deste fármaco com o decorrer do tempo
Dessensibilização	Diminuição da capacidade de um receptor de responder à estimulação por um fármaco ou ligante
Homóloga	Diminuição da resposta a um único tipo de receptor
Heteróloga	Diminuição da resposta a dois ou mais tipos de receptores
Inativação	Perda da capacidade de um receptor de responder à estimulação por um fármaco ou ligante
Refratariedade	Após estimulação de um receptor, é necessário um certo período de tempo para que a próxima interação fármaco-receptor possa produzir um efeito
Infra-regulação	A interação fármaco-receptor repetida ou persistente resulta na remoção do receptor dos locais onde poderiam ocorrer interações fármaco-receptor subseqüentes

da doença ulcerosa péptica. Ao contrário dos agentes antiúlcera que se ligam a receptores envolvidos na geração fisiológica de ácido gástrico, os antiácidos atuam de modo inespecífico ao absorver o ácido gástrico ou ao neutralizá-lo quimicamente. Entre esses agentes, destacam-se as bases, como  $\text{NaHCO}_3$  e  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ .

### ■ Conclusão e Perspectivas Futuras

Apesar de os detalhes moleculares das interações fármaco–receptor exibirem amplas variações entre fármacos de diferentes classes e receptores de diferentes tipos, os seis principais mecanismos de ação descritos neste capítulo servem como paradigmas dos princípios de farmacodinâmica. A capacidade de classificar os fármacos com base em seus mecanismos de ação permite simplificar o estudo da farmacologia, visto que o mecanismo molecular de ação de um fármaco geralmente pode ser associado a seus níveis de ação celular, tecidual, orgânica e sistêmica. Por sua vez, torna-se mais fácil entender como determinado fármaco é capaz de mediar seus efeitos terapêuticos particulares e seus efeitos colaterais ou adversos em determinado paciente. Na atualidade, o desenvolvimento de fármacos tem, como meta principal, a identificação de fármacos que sejam altamente seletivos, planejando moléculas direcionadas para alvos específicos responsáveis pela doença. Com o progresso nos conhecimentos relativos ao desenvolvimento de fármacos e à

base genética e fisiopatológica da doença, médicos e cientistas deverão aprender a combinar a especificidade *molecular* de um fármaco com a especificidade *genética* e *fisiopatológica* do alvo do fármaco para desenvolver terapias cada vez mais seletivas.

### ■ Leituras Sugeridas

- Alexander SP, Mathie A, Peters JA. Guide to receptors and channels. 2nd ed. *Br J Pharmacol* 2006;147(Suppl 3):S1–S168. (Resumo sucinto dos alvos moleculares de drogas, organizado por tipos de receptores.)
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 6th ed. New York: WH Freeman and Company; 2006. (Contém informações estruturais sobre receptores, especialmente proteínas G.)
- Krause DS, Van Eppen RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353:172–187. (Discute a desregulação das proteínas tirosinocinases no câncer e o direcionamento de drogas como imatinibe para essas moléculas.)
- Perez DM, Karnik SS. Multiple signaling states of G protein-coupled receptors. *Pharmacol Rev* 2005;57:147–161. (Discute as muitas funções das proteínas G na sinalização celular.)
- Pratt WB, Taylor P, eds. *Principles of drug action: the basis of pharmacology*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. (Contém uma discussão detalhada das interações fármaco–receptor.)
- Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate—a new targeted therapy. *N Engl J Med* 2002;346:683–693. (Resume a base fisiopatológica da leucemia mieloide crônica e revê a base mecanicista da especificidade do imatinibe.)