

ESTUDO DO RECEPTOR P2X7: DA ESTRUTURA A POTENCIAIS LIGANTES COM POTENCIAL EFEITO TERAPÊUTICO

Nome: Isabele Pinheiro Cruz

Escola: Colégio Pedro II – Campus Realengo II

Orientador: Anael Viana Pinto Alberto

Coorientador: Luiz Anastácio Alves

Unidade: Instituto Oswaldo Cruz (IOC)

Laboratório: Comunicação Celular

A proteína P2X7 faz parte da família dos receptores ionotrópicos P2X (P2X1-P2X7), que são proteínas dependentes de ligantes, que formam um canal iônico transmembranar. Em geral, esses canais iônicos permitem a passagem de íons de acordo com o gradiente eletroquímico. Esse receptor medeia a apoptose, a proliferação celular e a liberação de citocinas inflamatórias.¹

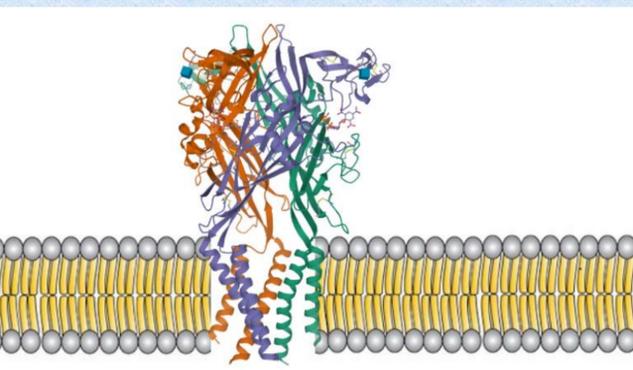


Figura 1: Esquema representando o receptor P2X7 na membrana plasmática

Sendo também um receptor purinérgico, a P2X7 possui a molécula de ATP como ligante natural. Um dos análogos sintéticos que pode ser usado como um ligante potente desse receptor é o BzATP. Os receptores P2X têm estrutura quaternária, e são canais tríméricos. Esses receptores triméricos são encontrados nos vertebrados², e o lugar onde o ligante se liga ao receptor se chama sítio ortostérico, localizado na interface entre as subunidades.

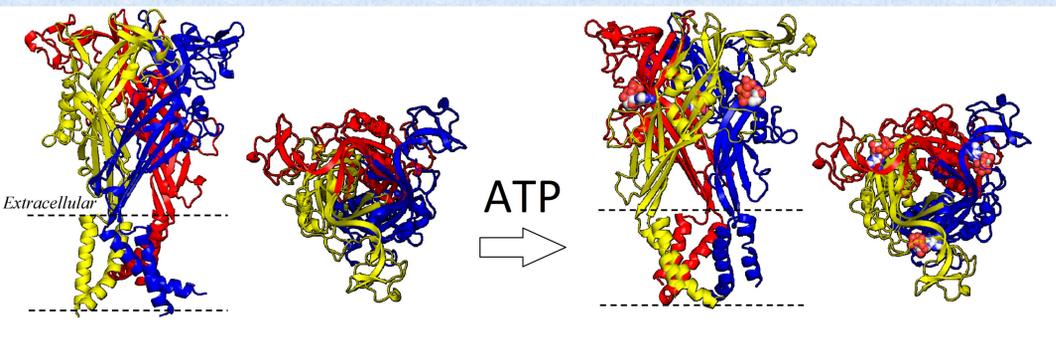


Figura 2: Esquema proteína desativada/ativada.

O processo de ativação ocorre com uma rápida corrente interna induzida pela ligação do agonista. Enquanto houver a presença do ligante, não haverá a dessensibilização, como ocorre nos outros P2X. E por fim a desativação, com uma rápida queda com o egresso do ligante. Os triméricos-purinérgicos têm os cátions como íons permeantes, tendo o influxo de Na⁺ e Ca²⁺ e o efluxo de K⁺.³

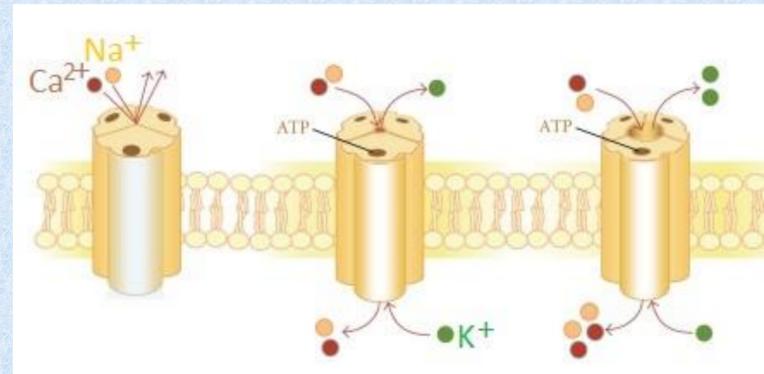


Figura 3: Processo de ativação da proteína, com seu influxo e efluxo.

Usando o programa DockThor, várias moléculas são testadas na proteína, num mesmo local estático, o programa as encaixa em posições diferentes. Cada encaixe gera uma pontuação. As melhores pontuações, conseqüentemente possuem maior afinidade, tendo grandes probabilidades de fornecerem um melhor desempenho. Assim, pode se tornar futuramente um alvo para um estudo sobre uma possível droga para doenças inflamatórias.

	A	B
1	Name	Score (Pontuação)
2	ligand_12bff8c429_1	-7,618
3	ligand_1ac394bc06_1	-7,471
4	ligand_cf8bfa352f_1	-7,468
5	ligand_331dcd6ad_1	-7,452

137	ligand_a68fe72d8a_1	-6,476
138	ligand_16a6d90867_1	-6,463
139	ligand_b34ccbaebd_1	-6,384
140	ligand_0cfd9e59c_1	-6,347
141	ligand_926ade47f0_1	-6,032

Figura 4: Esquema com tabelas contendo maiores e menores pontuações.

Com o uso da pesquisa e da ciência, as dúvidas que ainda se têm sobre essa proteína poderão ser desvendadas. Testes computacionais junto a testes laboratoriais possibilitam o desenvolvimento de novos tratamentos eficazes, manipulando o efeito terapêutico que a P2X7 pode fornecer.

Referências:

- TAMAJUKUSU, A. S. K., Expressão e Funcionalidade do Receptor P2X7 em Linhagem de Glioma de Camundongo GL261. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, p14. 2010.
- ALVES, L. A., SILVA, J. H., FERREIRA, D. N., FIDALGO-NETO, A. A., TEIXEIRA, P. C., SOUZA, C. A., CAFFARENA, E., FREITAS, M., Structural and Molecular Modeling Features of P2X Receptors. International Journal of Molecular Science, Brasil. Disponível em: 14 de março de 2014. Acessado em: 20 de setembro de 2020.
- SOUZA-TEODORO, L. H., Caracterização Funcional do Receptor P2X7 na Glândula Pineal de Rato. Dissertação de Mestrado – Universidade de São Paulo, p19. 2013.