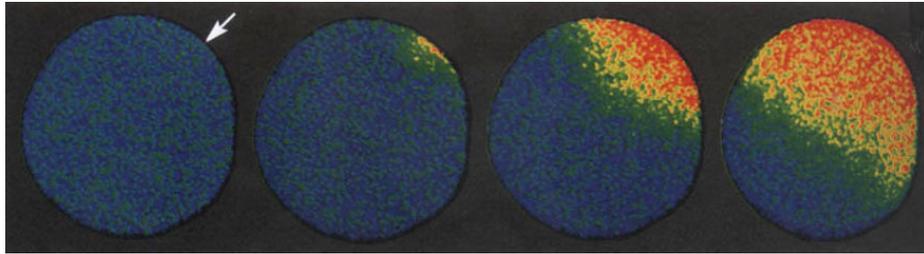
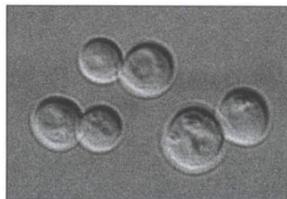


## Receptores de membrana e comunicação química entre células



unesp

## Comunicação entre células



(A)

Células de levedura normalmente esféricas



(B)

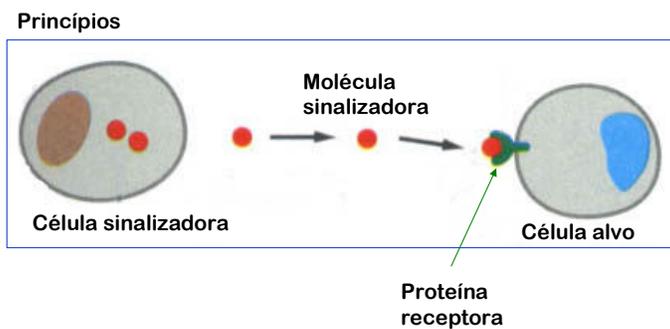
Formam protrusões em direção à outra célula que produziu o fator de acasalamento

unesp

# Comunicação celular

Desenvolvimento embrionário  
Formação de tecidos e órgãos  
Estruturação do corpo  
Coordenação fisiológica e comportamental

# Comunicação celular

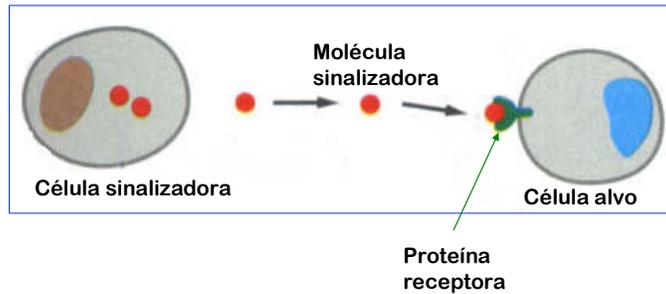


## Comunicação celular

Molécula sinalizadora → Proteínas, peptídeos, aminoácidos, nucleotídeos, esteróides, deriv. ac. graxos, gases

Proteínas receptoras

Propagação intracelular do sinal



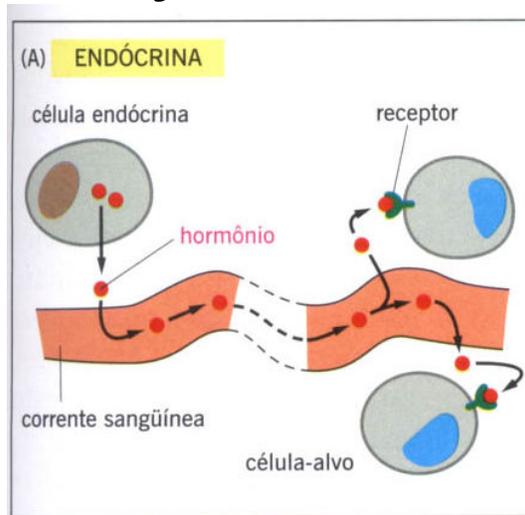
unesp

## Diferentes maneiras de sinalização celular

Sinalização endócrina

Molécula sinal:  
Hormônio

Insulina e glucagon no pâncreas

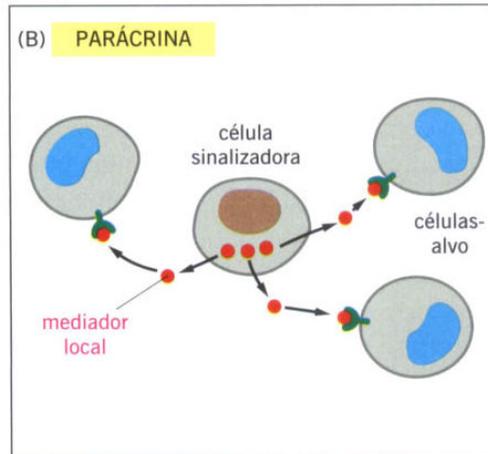


unesp

## Diferentes maneiras de sinalização celular

Sinalização parácrina

Molécula sinal:  
Mediadores locais

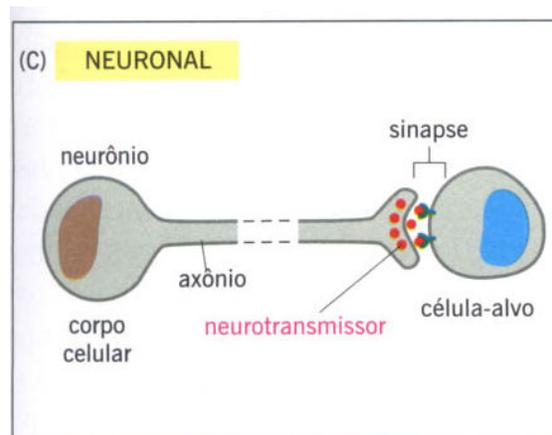


unesp

## Diferentes maneiras de sinalização celular

Sinalização Neuronal

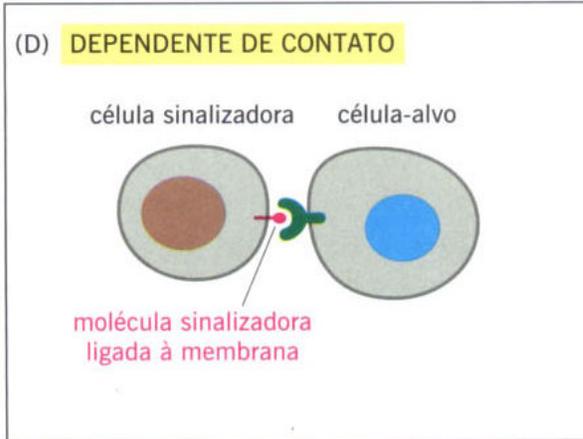
Molécula sinal:  
Neurotransmissores



unesp

## Diferentes maneiras de sinalização celular

Contato  
célula-a-célula

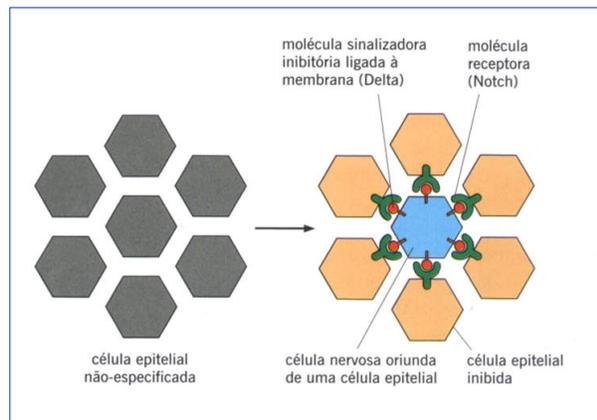


unesp

## Diferentes maneiras de sinalização celular

Contato  
célula-a-célula

Diferenciação  
celular no embrião

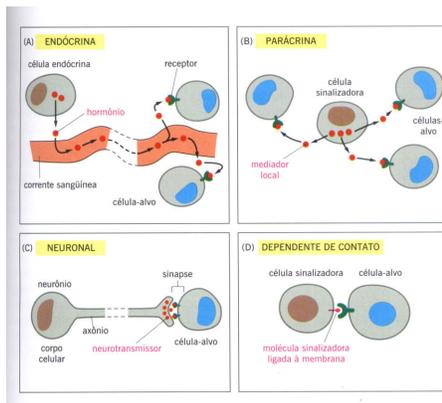


unesp

# Entendendo a sinalização celular

Rádio

Chamada telefônica  
E-mail



Panfleto em quadro de avisos

Conversa face a face

unesp

## Exemplos de moléculas sinalizadoras

MOLÉCULA SINALIZADORA	LOCAL DE PRODUÇÃO	NATUREZA QUÍMICA	ALGUMAS AÇÕES
<b>Hormônios</b>			
<i>Adrenalina</i>	glândula adrenal	derivado do aminoácido tirosina	aumenta pressão arterial, ritmo cardíaco e metabolismo
<i>Cortisol</i>	glândula adrenal	esteróide (derivado do colesterol)	afeta o metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídeos na maioria dos tecidos
<i>Estradiol</i>	ovário	esteróide (derivado do colesterol)	induz e mantém as características sexuais secundárias femininas
<i>Glucagon</i>	células- $\alpha$ do pâncreas	peptídeo	estimula a síntese de glicose, degradação de glicogênio e de lipídeos nas células hepáticas e adiposas
<i>Insulina</i>	células- $\beta$ do pâncreas	proteína	estimula a captação de glicose, síntese de proteínas e de lipídeos nas células hepáticas
<i>Testosterona</i>	testículos	esteróide (derivado do colesterol)	induz e mantém as características sexuais secundárias masculinas
<i>Hormônio da tireóide (tiroxina)</i>	glândula tireóide	derivado do aminoácido tirosina	estimula o metabolismo em muitos tipos celulares

unesp

## Exemplos de moléculas sinalizadoras

MOLÉCULA SINALIZADORA	LOCAL DE PRODUÇÃO	NATUREZA QUÍMICA	ALGUMAS AÇÕES
<b>Mediadores Locais</b>			
<i>Fator de crescimento da epiderme (EGF)</i>	várias células	proteína	estimula a proliferação de células epidérmicas e de muitos outros tipos celulares
<i>Fator de crescimento de plaquetas (PDGF)</i>	várias células, incluindo plaquetas sanguíneas	proteína	estimula a proliferação de muitos tipos celulares
<i>Fator de crescimento de nervo (NGF)</i>	vários tecidos inervados	proteína	promove a sobrevivência de certas classes de neurônios; promove o crescimento de seus axônios
<i>Fator de crescimento e transformação-<math>\beta</math> (TGF-<math>\beta</math>)</i>	muitos tipos celulares	proteína	inibe a proliferação celular, estimula a produção da matriz extracelular.
<i>Histamina</i>	mastócitos	derivado do aminoácido histidina	promove dilatação dos vasos sanguíneos tornando-os permeáveis, auxiliando na inflamação
<i>Óxido nítrico (NO)</i>	células nervosas, células endoteliais	gás dissolvido	causa relaxamento da musculatura lisa; regula a atividade das células nervosas



## Exemplos de moléculas sinalizadoras

MOLÉCULA SINALIZADORA	LOCAL DE PRODUÇÃO	NATUREZA QUÍMICA	ALGUMAS AÇÕES
<b>Neurotransmissores</b>			
<i>Acetilcolina</i>	terminais nervosos	derivado da colina	neurotransmissor excitatório em muitas sinapses nervo-músculo e no sistema nervoso central
<i>Ácido <math>\gamma</math>-aminobutírico (GABA)</i>	terminais nervosos	derivado do aminoácido ácido glutâmico	neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central



## Exemplos de moléculas sinalizadoras

MOLÉCULA SINALIZADORA	LOCAL DE PRODUÇÃO	NATUREZA QUÍMICA	ALGUMAS AÇÕES
<b>Moléculas de Sinalização Dependentes de Contato</b>			
<i>Delta</i>	neurônios potenciais; vários outros tipos celulares embrionários	proteína transmembrana	inibe células vizinhas de se tornarem especializadas como a célula sinalizadora

## As células respondem de forma diferente a um mesmo sinal

(A) células musculares cardíacas

acetilcolina

VELOCIDADE E FORÇA DA CONTRAÇÃO DIMINUÍDAS

(B) células das glândulas salivares

proteína receptora

SECREÇÃO

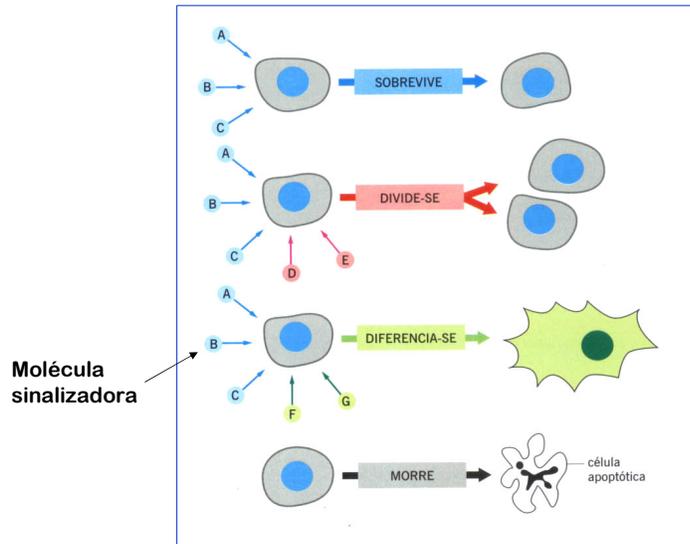
(C) células musculares esqueléticas

CONTRAÇÃO

**Acetilcolina**

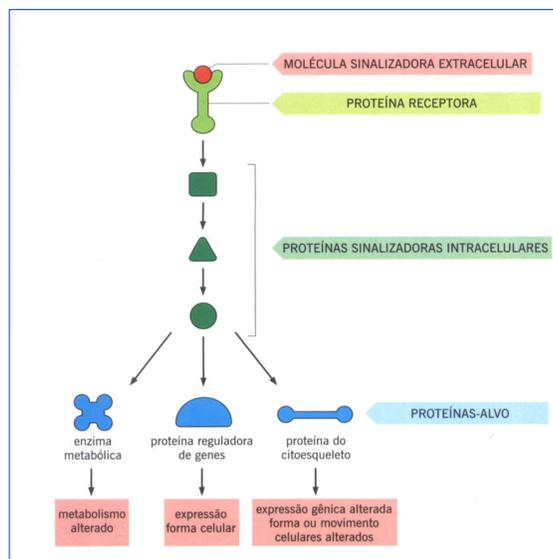
$$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}^+}}-\text{CH}_3$$

## Múltiplos sinais extracelulares atuam em combinação e regulam o comportamento celular



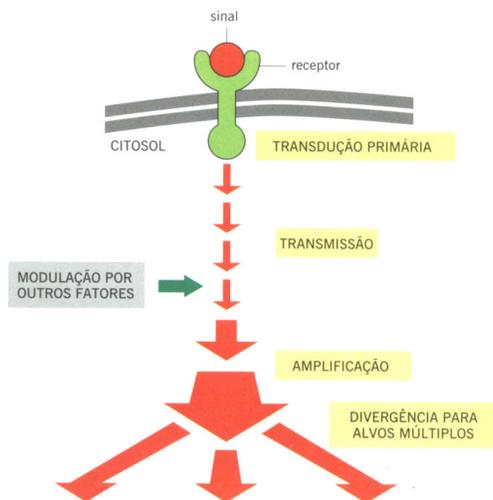
unesp

## Ativação de rota sinalizadora intracelular



unesp

## Rota sinalizadora

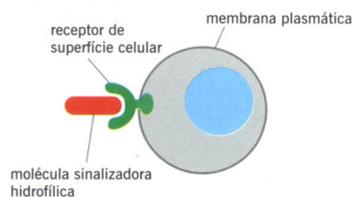


unesp

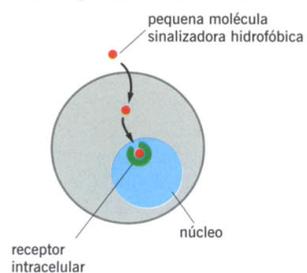
**Moléculas sinalizadoras pertencem a duas classes:**

- 1) Moléculas grandes hidrofílicas**
- 2) Moléculas pequenas e hidrofóbicas**

### (A) RECEPTORES DE SUPERFÍCIE CELULAR



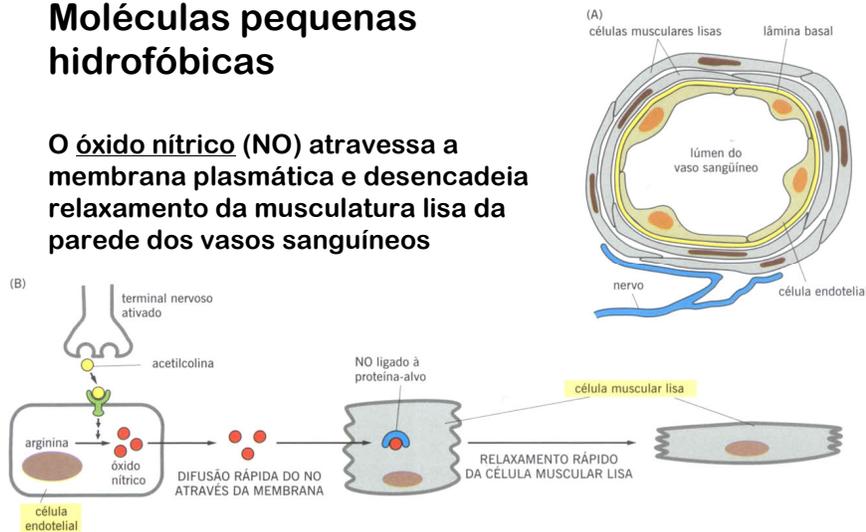
### (B) RECEPTORES INTRACELULARES



unesp

## Moléculas pequenas hidrofóbicas

O óxido nítrico (NO) atravessa a membrana plasmática e desencadeia relaxamento da musculatura lisa da parede dos vasos sanguíneos



- Ereção peniana
- Tratamento da angina

unesp

## Moléculas pequenas hidrofóbicas

Oxido nítrico – se liga à *guanilato ciclase* e estimula formação de *GMP cíclico* (molécula sinalizadora intracelular) – desencadeia processos celulares.

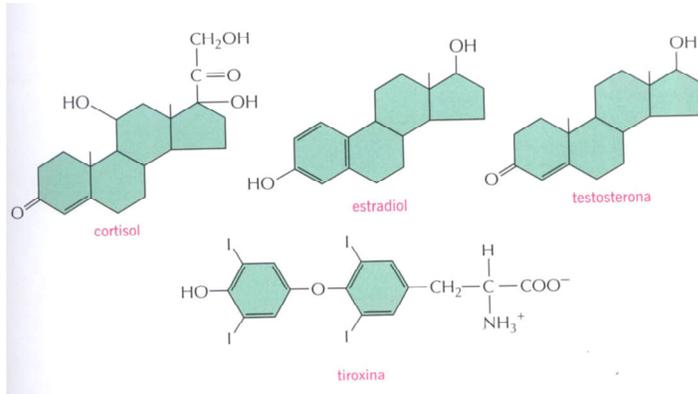
### Oxido nítrico

*GMP cíclico* é rapidamente degradado: Droga VIAGRA bloqueia a degradação do GMP cíclico.

unesp

## Moléculas pequenas hidrofóbicas

Moléculas sinalizadoras hidrofóbicas como os **hormônios esteróides** passam através da membrana plasmática das células-alvo

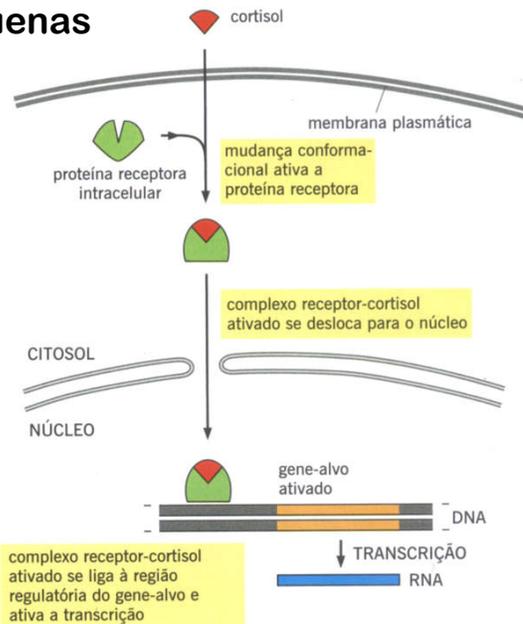


unesp

## Moléculas pequenas hidrofóbicas

O hormônio esteróide **cortisol** ativa uma proteína regulatória gênica

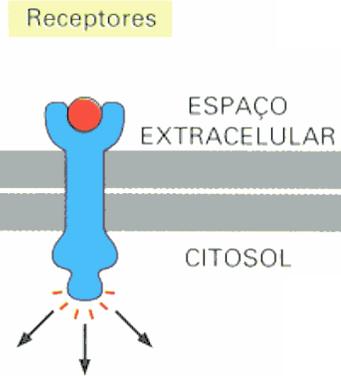
\*\*Papel do receptor para Testosterona



unesp

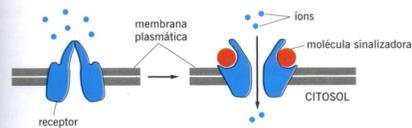
## Moléculas grandes hidrofílicas

Se ligam a proteínas receptoras que transpassam a membrana



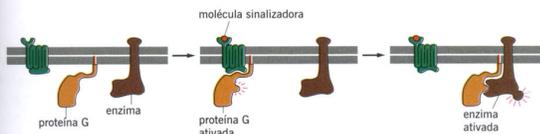
unesp

### (A) RECEPTOR ASSOCIADO A CANAL IÔNICO

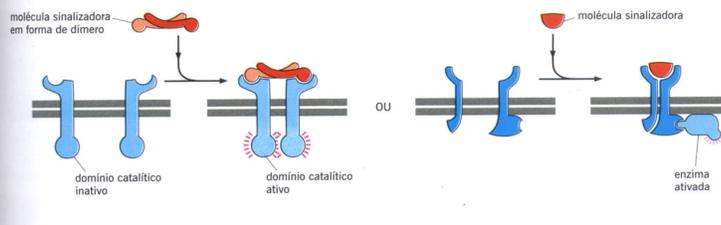


## Três famílias de proteínas receptoras

### (B) RECEPTOR ASSOCIADO À PROTEÍNA G

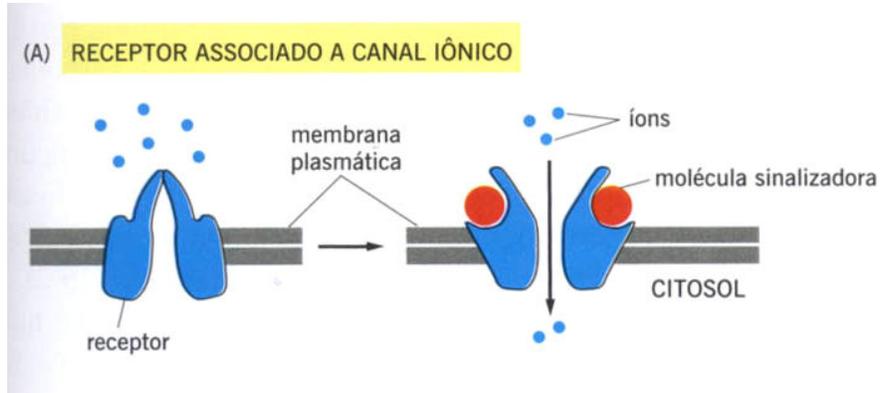


### (C) RECEPTOR ASSOCIADO A ENZIMAS



unesp

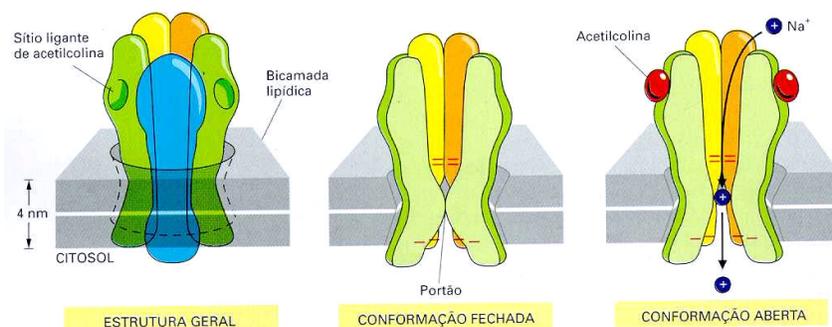
## Receptores associados a canais iônicos



Fluxo de íons pela membrana que produz corrente elétrica;  
Responsáveis pela transmissão rápida de sinais pelas sinapses;  
Exclusivo de células nervosas e células eletricamente excitáveis  
(células musculares).



## Receptores associados a canais iônicos



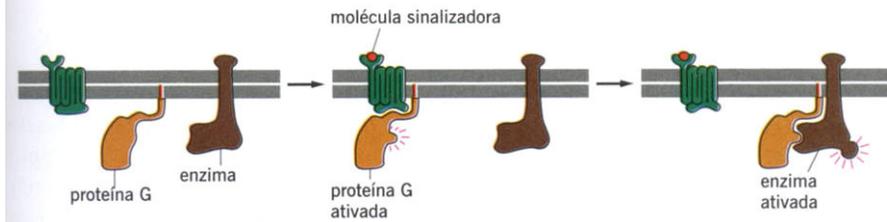
Papel da acetilcolina na abertura de canais  
na membrana de células musculares



## Receptores associados à Proteína G

Família mais numerosa de receptores de superfície celular: centenas de membros em mamíferos

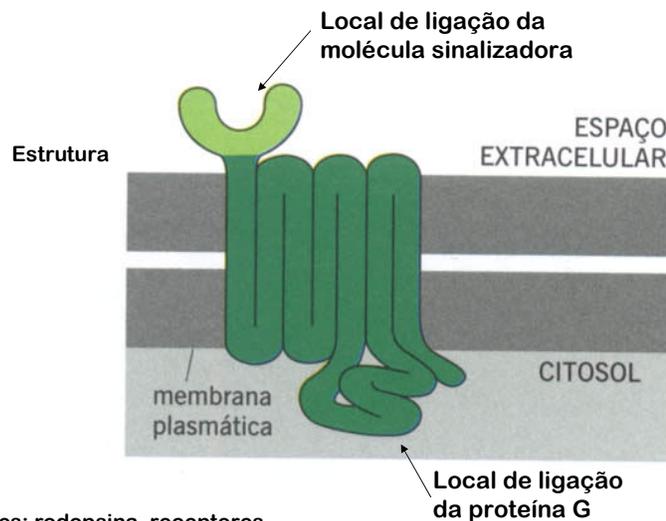
### (B) RECEPTOR ASSOCIADO À PROTEÍNA G



Receptores ativam uma classe de proteína ligada à membrana (proteína ligadora de GTP – proteína G)

unesp

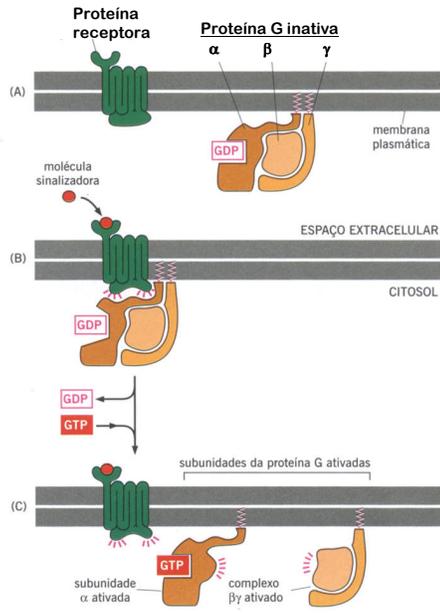
## Receptores associados à Proteína G



Alguns receptores: rodopsina, receptores olfatórios, fator de acasalamento de leveduras

unesp

## Ativação das proteínas G



unesp

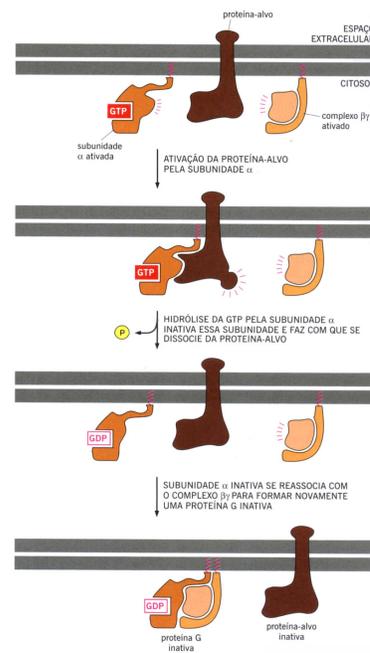
## Desligando as proteínas G

### Cólera

Toxina da cólera penetra nas células que revestem o intestino e modifica a subunidade  $\alpha$  de uma proteína G de forma que ela perde a capacidade de hidrolisar GTP – perda excessiva de  $\text{Ca}^{2+}$  e água pelas células

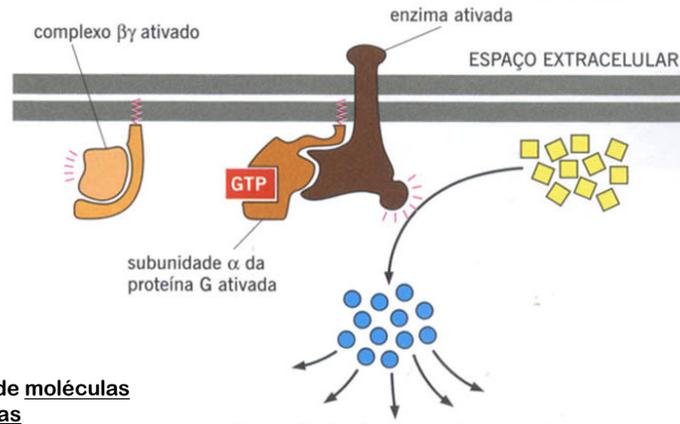
### Coqueluche

Toxina inativa a subunidade  $\alpha$  proteína G



unesp

## Algumas proteína G ativam enzimas ligadas à membrana



**Produção de moléculas mensageiras**

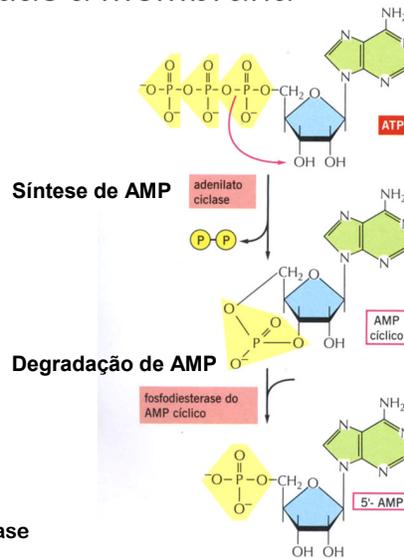
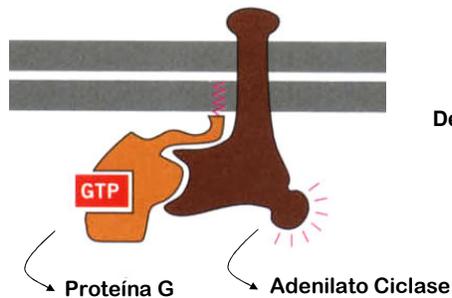
muitas moléculas de mensageiros intracelulares se difundem amplamente para atuar sobre proteínas-alvo e sobre outras proteínas sinalizadoras em várias partes da célula

unesp

## Algumas proteína G ativam enzimas ligadas à membrana

A Proteína G ativa a Adenilato Ciclase a sintetizar **AMP Cíclico** - o **AMP cíclico** pode ativar enzimas e genes

**Molécula mensageira**



unesp

## Algumas proteína G ativam enzimas ligadas à membrana

### AMP cíclico: Molécula mensageira

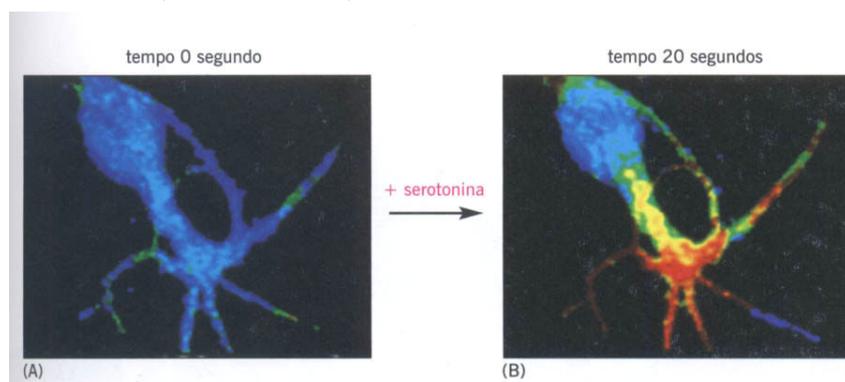
Algumas respostas celulares mediadas pelo AMP Cíclico

Mol. sinalizadora	Tec. alvo	Resposta principal
Adrenalina	Coração	Aumento ritmo cardíaco
Adrenalina	Músculo	Degradação glicogênio
Adrenalina, ACTH glucagon	Tecido adiposo	Degradação gordura
ACTH	Adrenal	Secreção do cortisol

unesp

## Algumas proteína G ativam enzimas ligadas à membrana

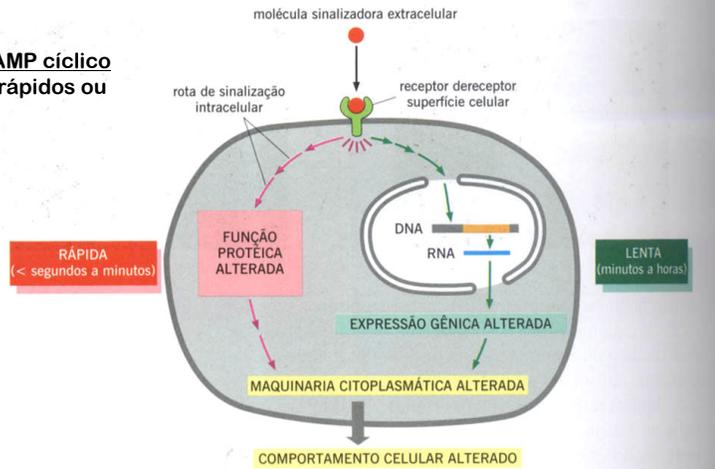
A concentração de AMP Cíclico aumenta e diminui rapidamente em resposta a um sinal celular



unesp

## Algumas proteína G ativam enzimas ligadas à membrana

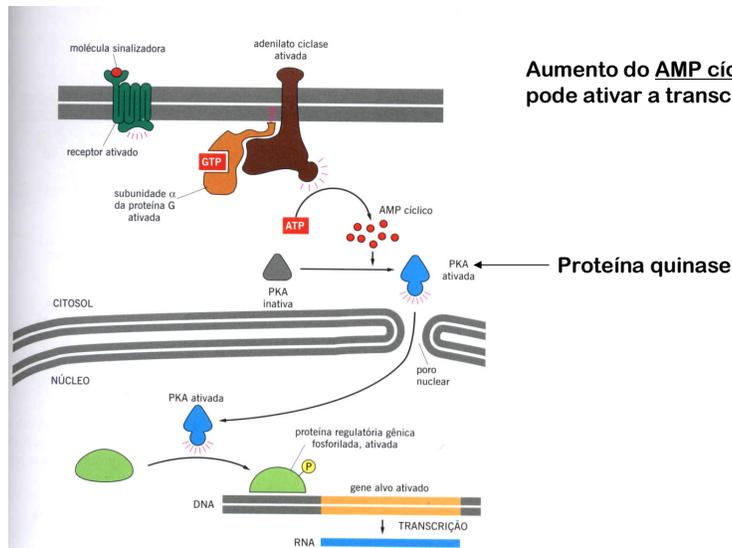
Efeitos do **AMP cíclico** podem ser rápidos ou lentos



unesp

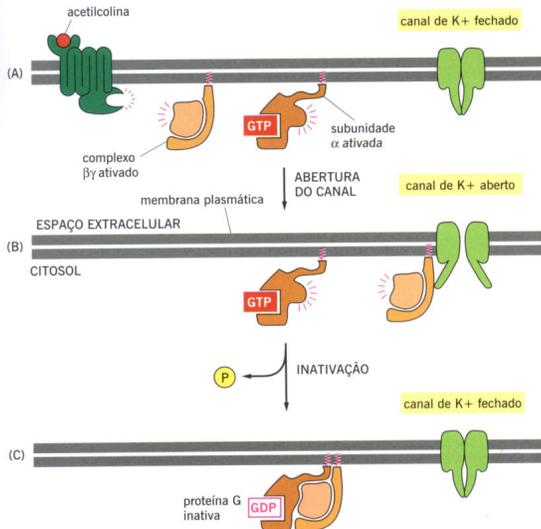
## Algumas proteína G ativam enzimas ligadas à membrana

Aumento do **AMP cíclico** intracelular pode ativar a transcrição gênica



Animação  
unesp

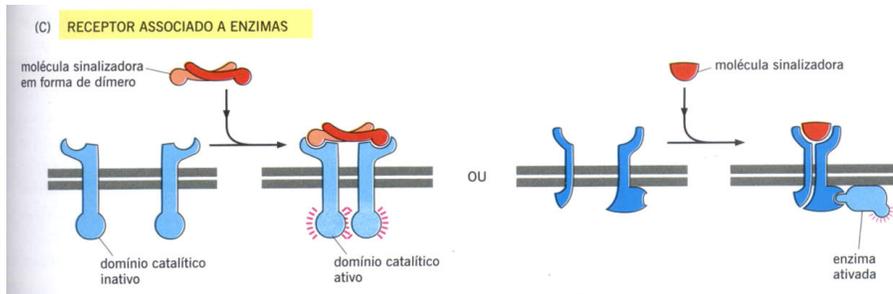
## Algumas proteínas G regulam canais iônicos



**Batimento cardíaco nos animais**  
A abertura dos canais iônicos da célula muscular cardíaca altera as propriedades elétricas da célula – altera os ritmos de batimento do coração.

unesp

## Receptores associados a Enzimas

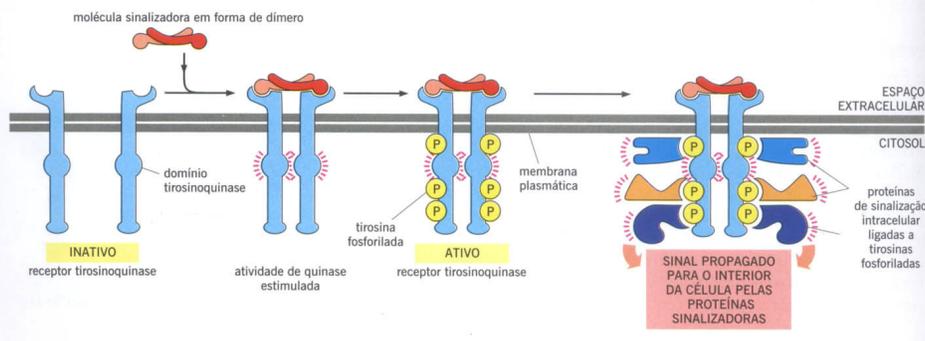


Receptores quando ativados atuam como enzimas ou se associam a elas

unesp

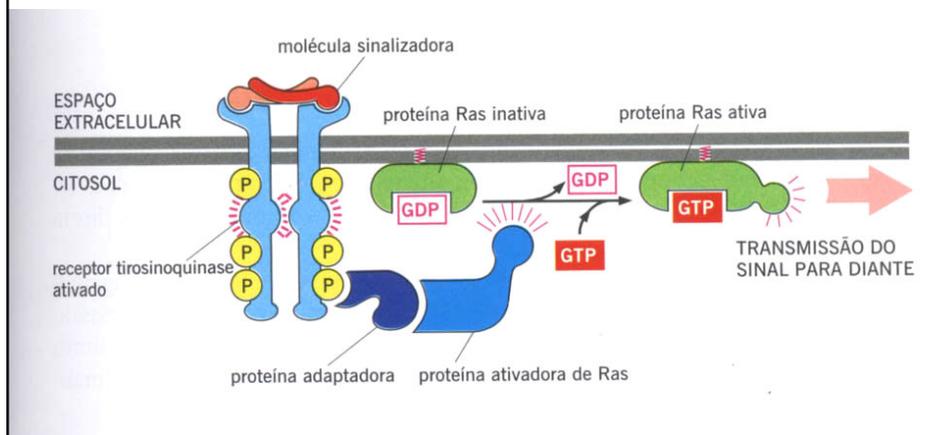
## Receptores associados a Enzimas

### Receptor Tirosinoquinase



unesp

### Receptores Tirosinoquinase e Proteínas Ras



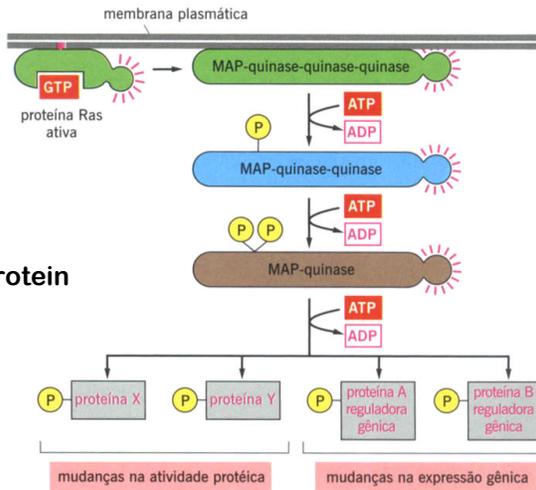
**Proteína Ras:** proteína monomérica ligadora de GTP e semelhante à subunidade  $\alpha$  da proteína G.

unesp

## Proteínas Ras: desencadeiam uma cascata de reações

**MAP:**  
**Mitogen Activated Protein**

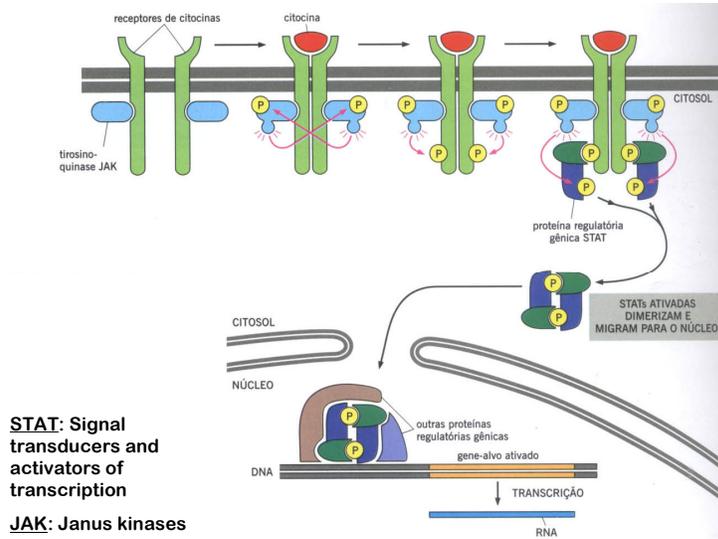
**Ras:** descoberta em células cancerosas



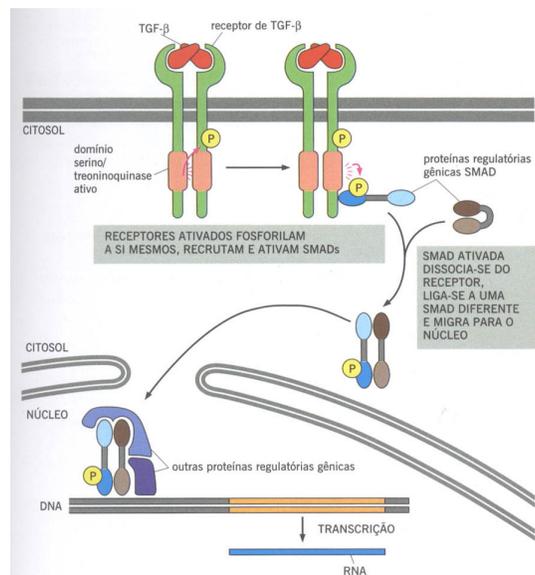
### Proteínas Ras

Mutações nos genes Ras: responsável por cerca de 30% dos cânceres humanos

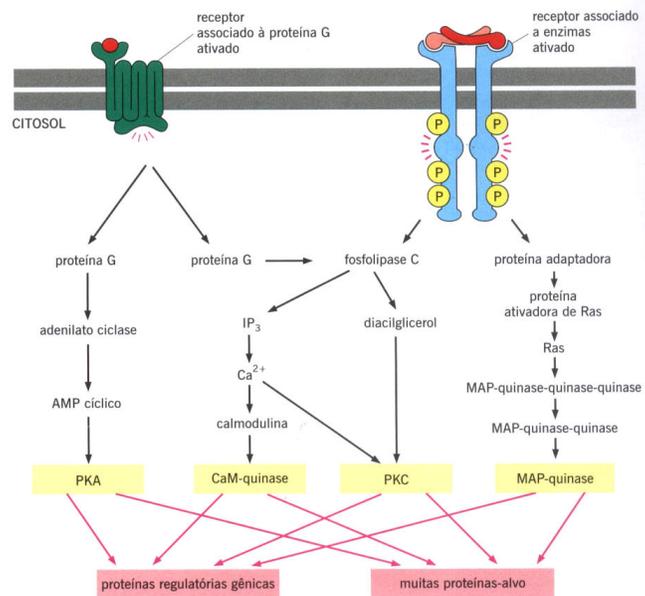
## Receptores associados a enzimas e ativação gênica



## Receptores associados a enzimas e ativação gênica

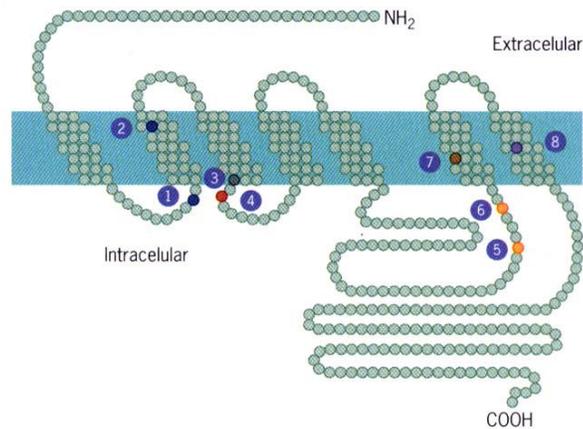


## Rotas de sinalização podem estar altamente interconectadas



unesp

## Doenças associadas com receptores de membrana



Receptor de proteína G mostrando os pontos de mutações responsáveis por diversas doenças humanas

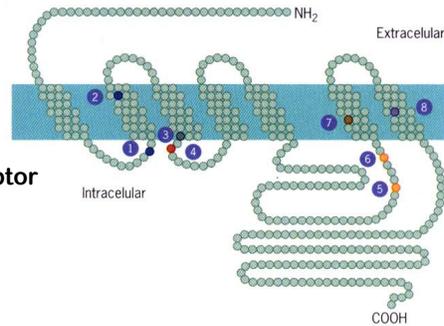
unesp

## Doenças associadas com receptores de membrana

### Mutações:

1,2,5,6,7,8: estimulação constitutiva

3,4: bloqueio da capacidade do receptor em estimular o efetor



### Encontradas:

3: receptor do hormônio estimulante do melanócito

4: receptor da vasopressina

5,6: receptor do hormônio estimulante da tireóide

7: receptor do hormônio luteinizante



## Doenças associadas com receptores de membrana

Doença	Receptor	Mecanismo
Cólera	G <sub>s</sub> α	Toxina do cólera inibe a hidrólise do GTP no epitélio intestinal
Adenoma de hipófise e de tireóide	G <sub>s</sub> α	Mutações que inibem hidrólise do GTP: estimula proliferação e secreção
Vários cânceres	Ras	Mutações inibem a hidrólise do GTP, gerando estimulação persistente de sinais para a proliferação celular
Coqueluche	G <sub>i</sub> α	Toxina <i>pertussis</i> no epitélio brônquico bloqueia a ativação do receptor
Cegueira noturna	G <sub>t</sub> α	Mutação pontual inativa a proteína G
Pseudo-hipoparatiroidismo tipo Ia	G <sub>s</sub> α	Mutação pontual bloqueia ativação da proteína G

