Sinalização Celular

- **OBJETIVOS da aula - os estudantes deverão ser capazes de…**

- **Relacionar** os diferentes tipos de sinalização celular e suas funções: **endócrina**, **parácrina/autócrina** e **neurotransmissão**
- **Explicar** como atuam os diferentes tipos de sinalização
- **Relatar** como o tipo de ligante (natureza química do sinal) determina o tipo de receptor (localização na célula) utilizado na sinalização
- **Explicar** a transdução de sinal e amplificação de sinal
- **Explicar** o mecanismo de ação dos diferentes tipos de receptores de membrana (canais iônicos, proteína G, associado a enzimas)
- **Descrever** as vias de sinalização dependentes de segundo mensageiro (cálcio e AMPc)
- **Explicar** o mecanismo de ação dos receptores intracelulares (citoplasmáticos / nucleares)

Comunicação Celular

Para que as células se comunicam?

→ funções celulares

→ crescer, proliferar, secretar...

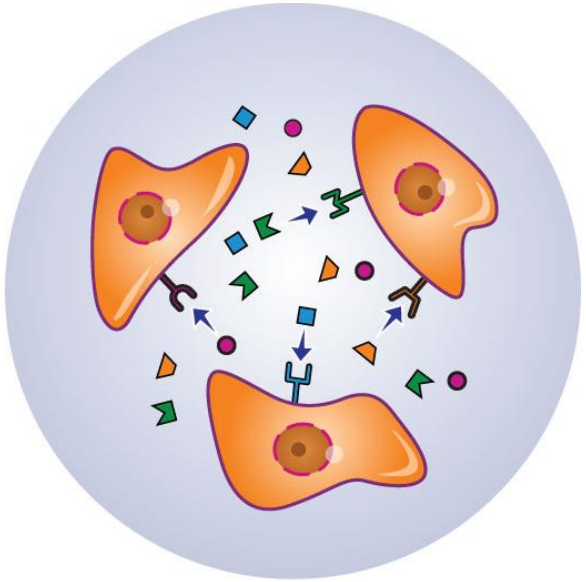
Como as células se comunicam?

sinal → **detecção** → **resposta**

célula sinalizadora — **célula-alvo**

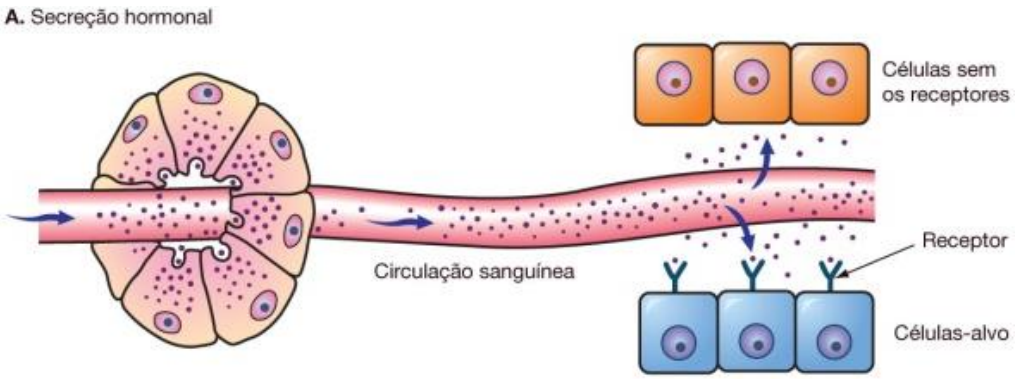
ligantes → **receptores**

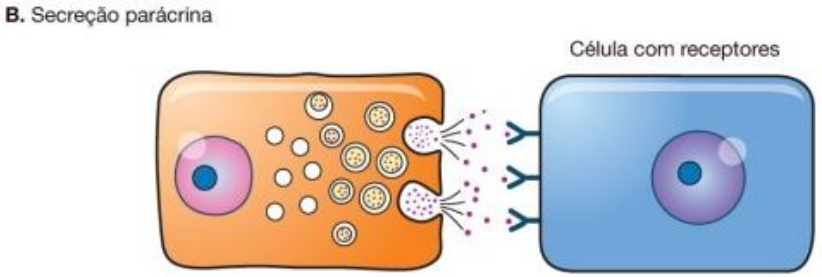
sinais químicos variados — **proteínas**

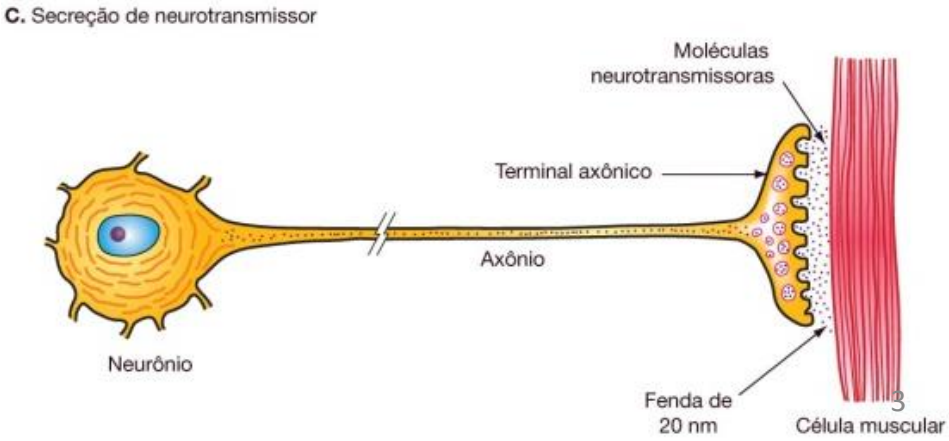


Comunicação Celular

- **tipos de sinalização**
  - **distância sinalizadora → alvo**
  - **percurso do sinal ao alvo**
    - **endócrina**
    - **parácrina**
    - **neuronal**







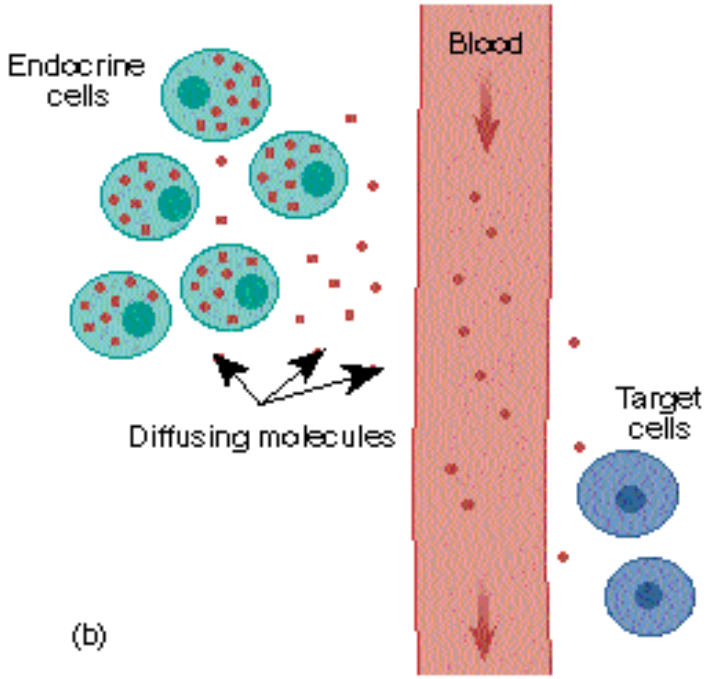
Endócrina

– **Sinal ou ligante = hormônio**

– comunicação de **longa distância**

– **via sangüínea**

– **lenta e duradoura**



• **tipos de hormônios**

– **lipossolúveis**

esteroides { – sexuais, – corticoides } **colesterol**

– **T3 e T4**

– **hidrossolúveis (proteicos)**

- GH, FSH, LH, PRL, ACTH...

Parácrina

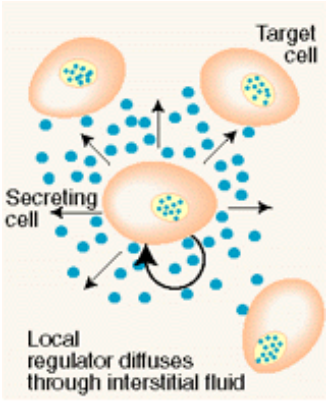
– **Sinal / ligante = mediador químico de ação local**

– comunicação de **curta distância**

– **difusão meio extracelular**

– mais rápida que endócrina

– **autócrina**



- **tipos de mediadores**

– **eicosanoides (ác. araquidônico)**

– prostaglandinas

– prostaciclinas

– tromboxanas

– leucotrienos

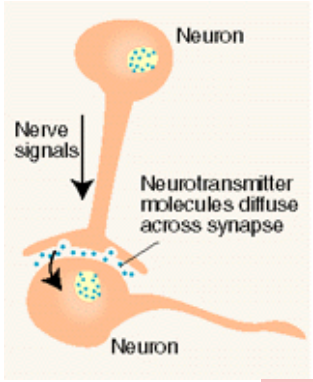
dor
inflamação
imunidade

– **óxido nítrico (NO)** → **vasodilatação**

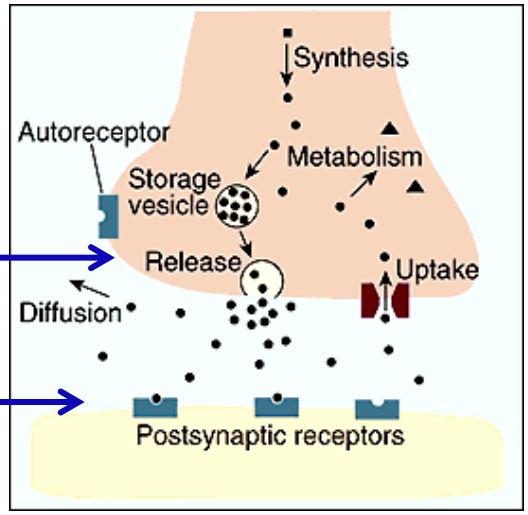
– **fatores de crescimento** → **FGF, EGF, PDGF, NGF... crescimento, proliferação, regeneração, diferenciação...**

Neuronal / Neurotransmissão

– **Sinal / ligante = neurotransmissor**



- **neurônios**
  - **neurônios**
  - **células musculares**
  - **células secretoras**
- **ação muito rápida e fugaz**
  - **sinapse**
    - » membrana pré-sináptica
    - » fenda sináptica
    - » membrana pós-sináptica
    - » **proximidade**
    - » **receptores**



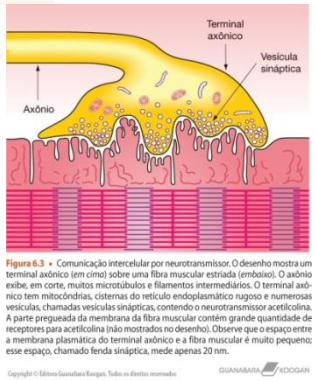


Figura 6.3 • Comunicação intercelular por neurotransmissor. O desenho mostra um terminal axônico (*em cima*) sobre uma fibra muscular estriada (*embaixo*). O axônio exibe, em corte, muitos microtúbulos e filamentos intermediários. O terminal axônico tem mitocôndrias, cisternas do retículo endoplasmático rugoso e numerosas vesículas, chamadas vesículas sinápticas, contendo o neurotransmissor acetilcolina. A parte pregueada da membrana da fibra muscular contém grande quantidade de receptores para acetilcolina (não mostrados no desenho). Observe que o espaço entre a membrana plasmática do terminal axônico e a fibra muscular é muito pequeno; esse espaço, chamado fenda sináptica, mede apenas 20 nm.

Copyright © Editora Guanabara Koogan. Todos os direitos reservados.

GUANABARA KOOGAN

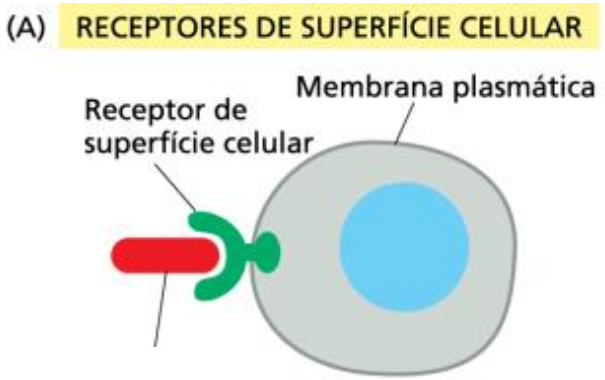
- **Neurotransmissores** → **epinefrina, acetilcolina, serotonina...**

http://www.youtube.com/watch?v=dSkxlpNs3tU

http://hypertextbook.com/facts/2002/DavidParizh.shtml

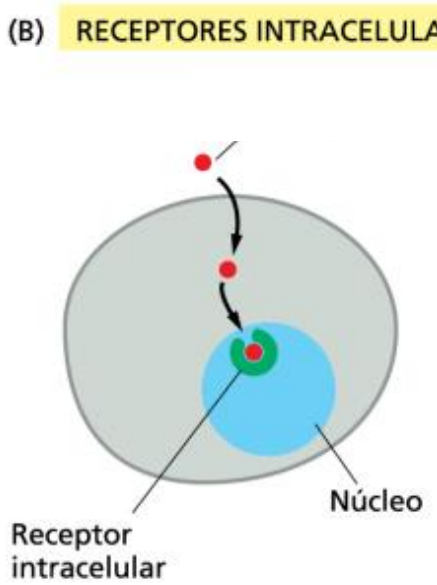
Receptores

Em geral - localização do receptor x natureza química do sinal



Hidrossolúveis

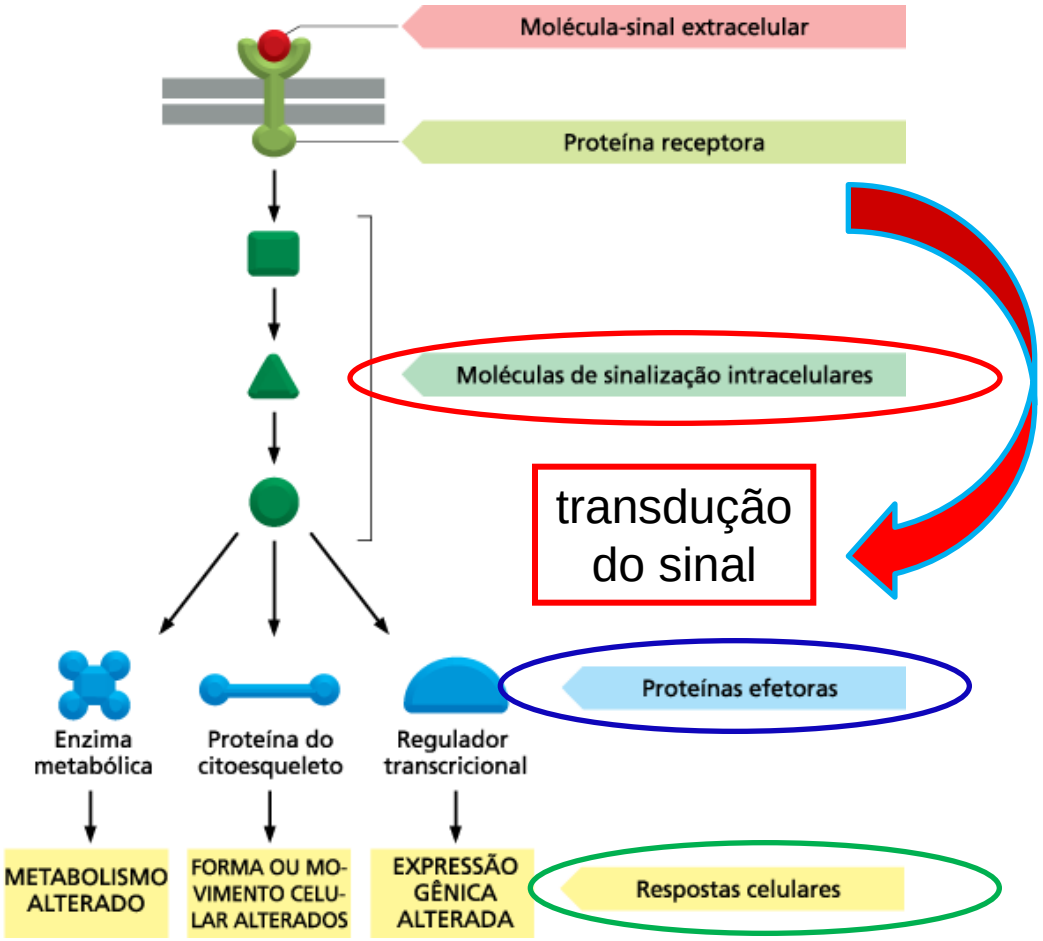
- hormônios proteicos — endócrina
- neurotransmissores — neuronal
- fatores de crescimento — parácrina



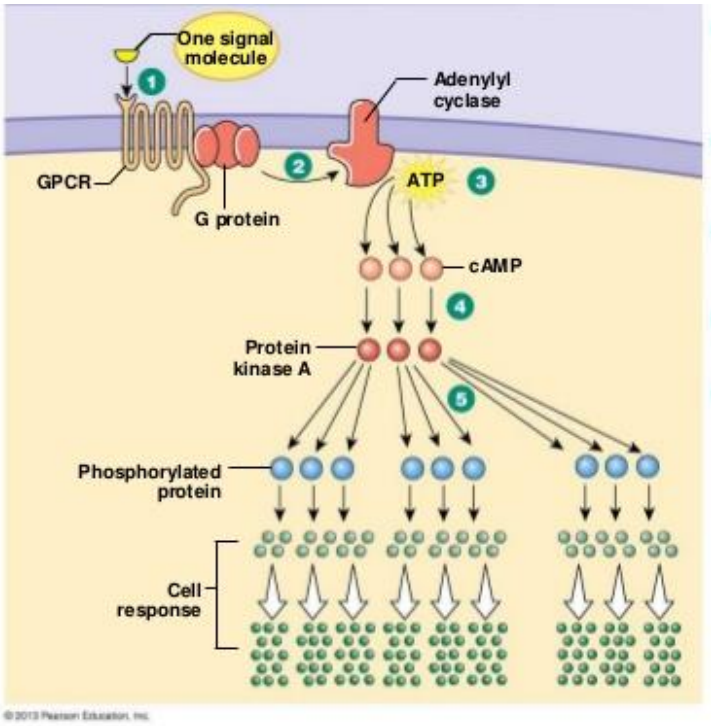
Lipossolúveis

- hormônios esteroides — endócrina
- T3 e T4 — endócrina
- NO — parácrina

Receptores de membrana



amplificação do sinal

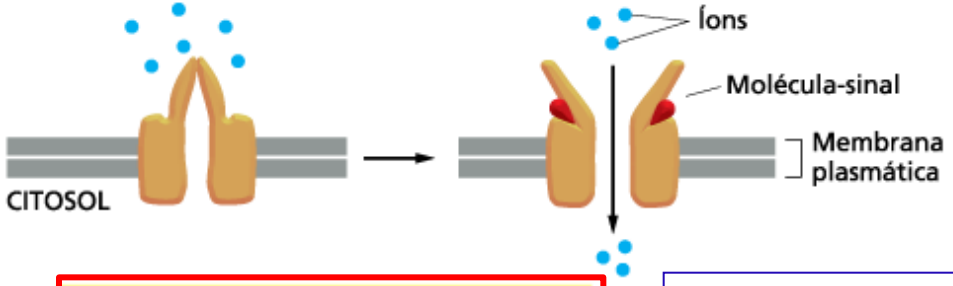


https://www.youtube.com/watch?v=tMMrTRnFdI4

http://highered.mcgraw-hill.com/olcweb/cgi/pluginpop.cgi?it=swf::535::535::/sites/dl/free/0072437316/120069/bio08.swf::Signal%20Amplification

Receptores de membrana

(A) RECEPTORES ASSOCIADOS A CANAIS IÔNICOS

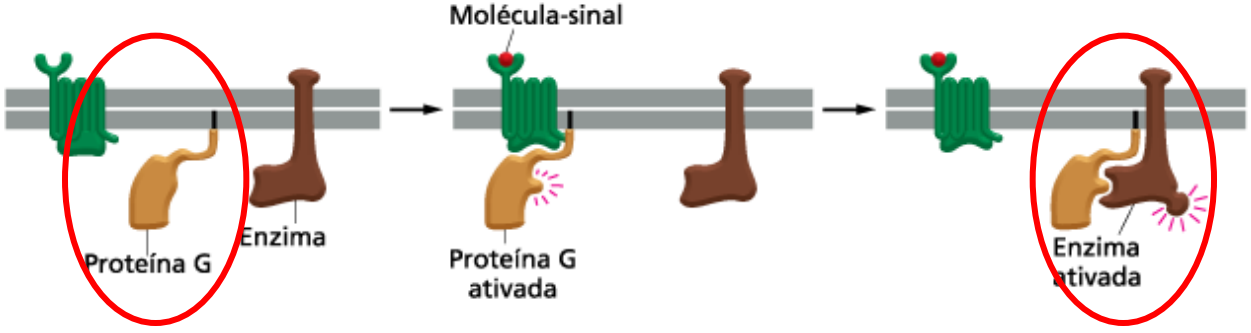


é um **canal iônico**
ou ativa um **canal iônico**

neuro

(B) RECEPTORES ASSOCIADOS A PROTEÍNAS G

precisa da mediação da **proteína G** para resposta



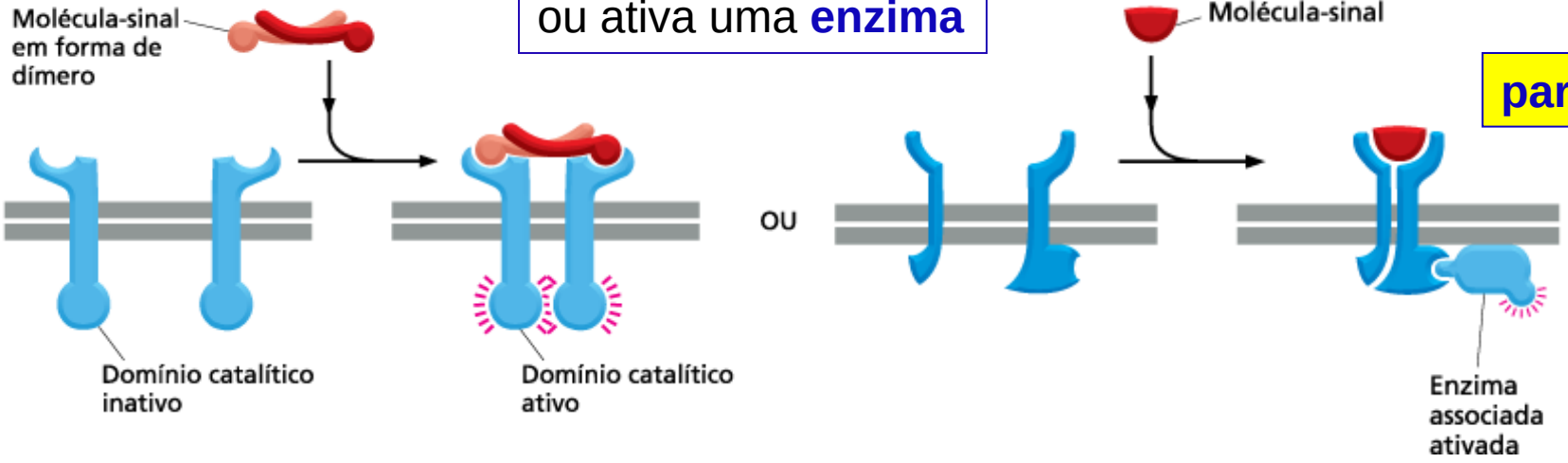
endócrina

ativa uma **enzima**
mas pode também
ativar um **canal iônico**

neuro

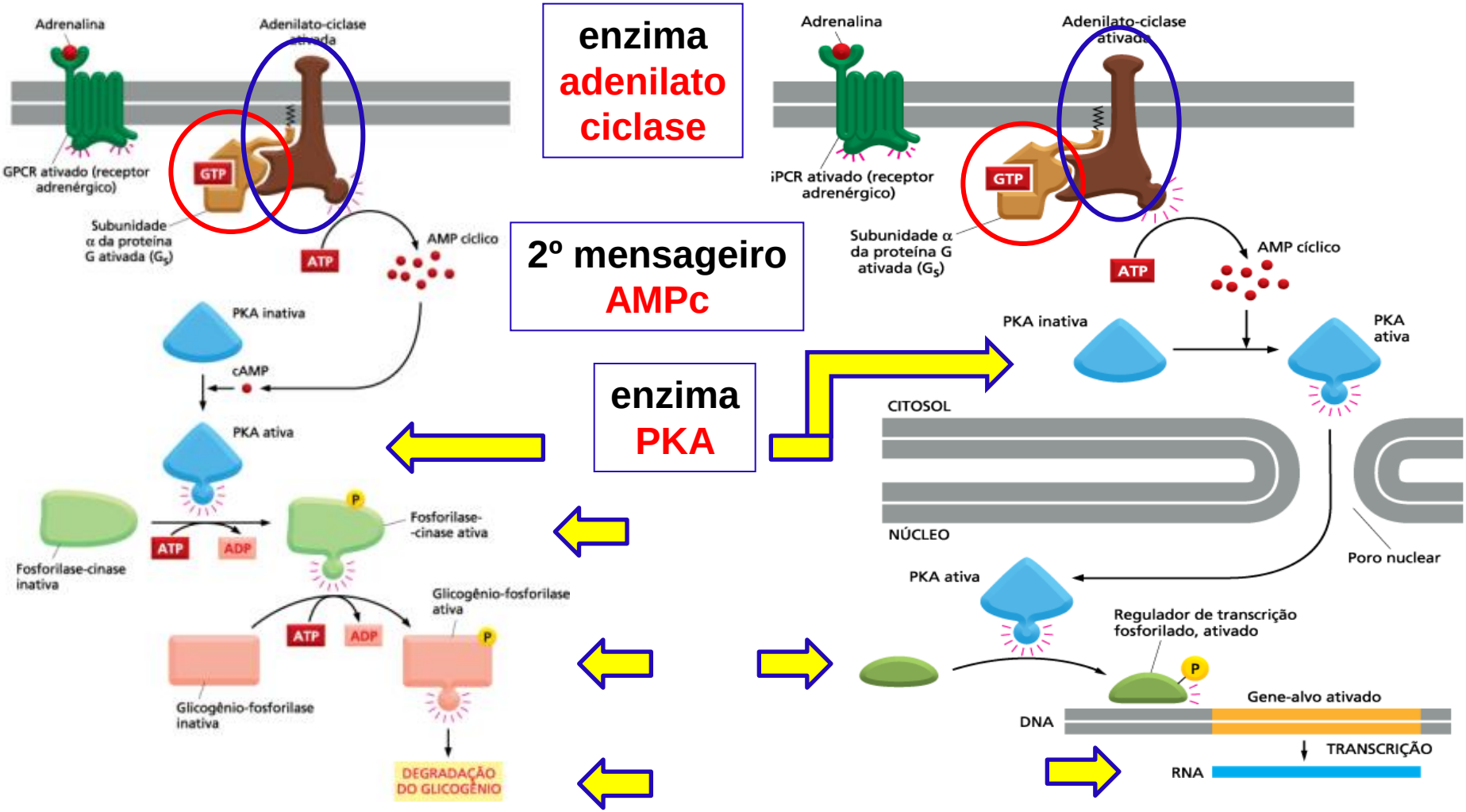
(C) RECEPTORES ASSOCIADOS A ENZIMAS

é uma **enzima**
ou ativa uma **enzima**



parácrina

Receptores de membrana associados à proteína G



ativação de uma enzima

ativação de transcrição

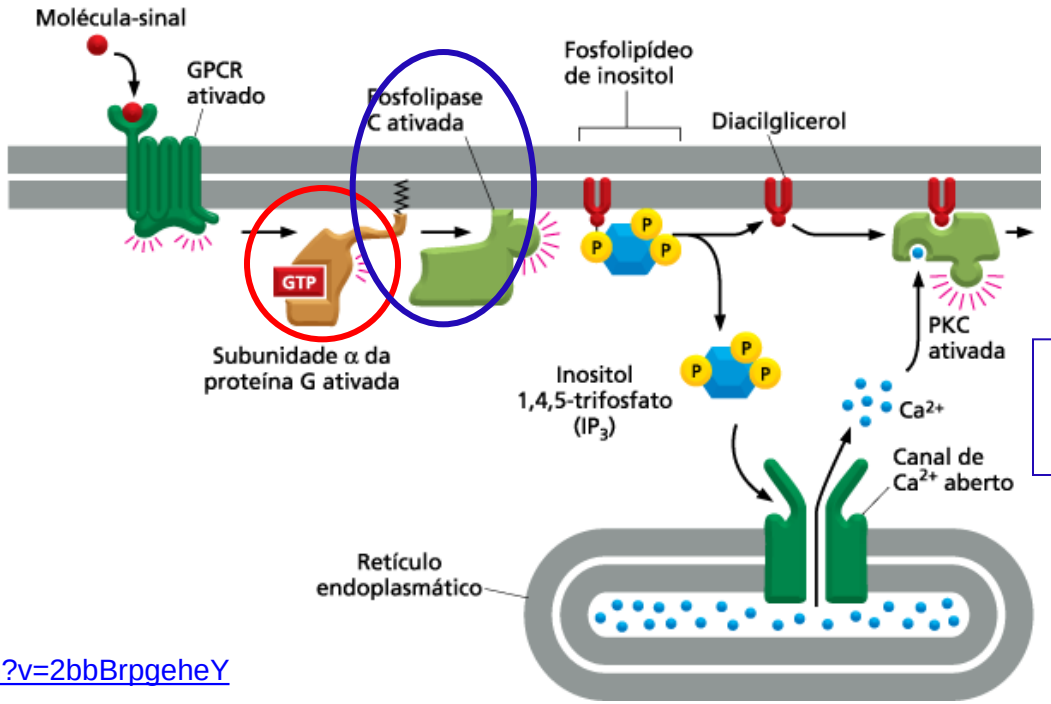
mais comum na endócrina

https://www.youtube.com/watch?v=V_0EcUr_txk&list=PLAC919FD76880441F

https://www.youtube.com/watch?v=iGb93jCKVXs&list=PLAC919FD76880441F

Receptores de membrana associados à proteína G

enzima
fosfolipase C (PLC)



resposta

enzima
PKC

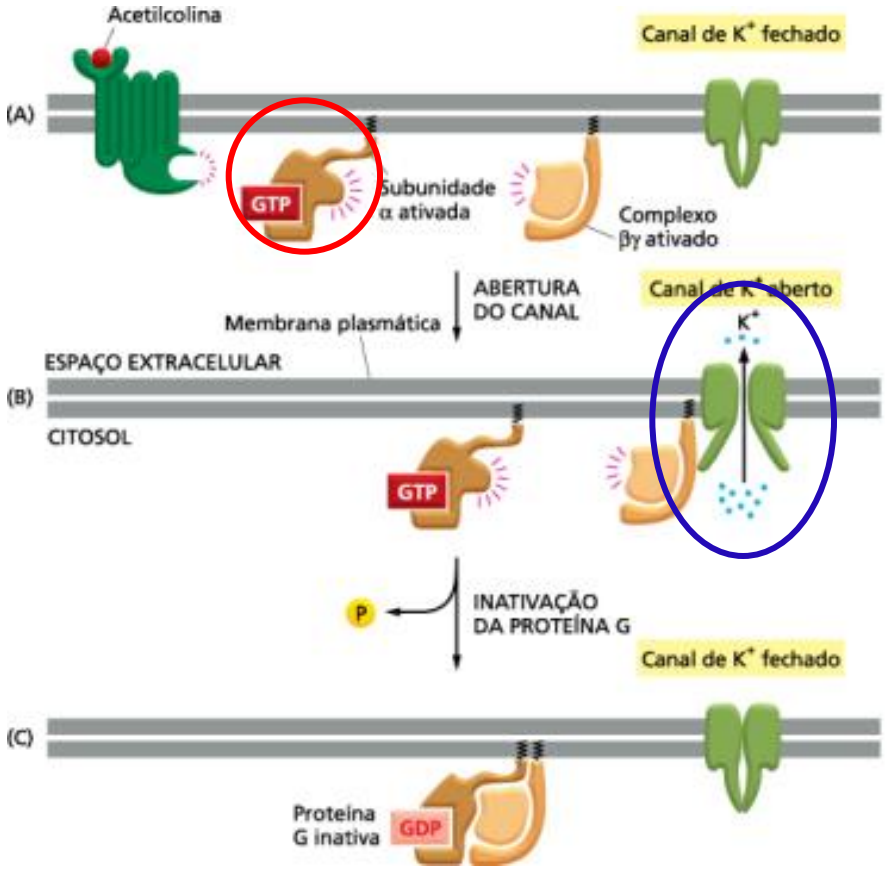
2º mensageiro
cálcio

https://www.youtube.com/watch?v=2bbBrpgeheY

enzima	**2º mensageiro**	**proteína efetora**	**resposta**
adenilato ciclase	AMPc	PKA	metabolismo
fosfolipase C (PLC)	Ca^{2+}	PKC	expressão gênica
			citoesqueleto

http://highered.mcgraw-hill.com/olcweb/cgi/pluginpop.cgi?it=swf::535::535::/sites/dl/free/0072437316/120069/bio07.swf::Second%20Messengers%20-%20The%20cAMP%20and%20Ca++%20Pathways

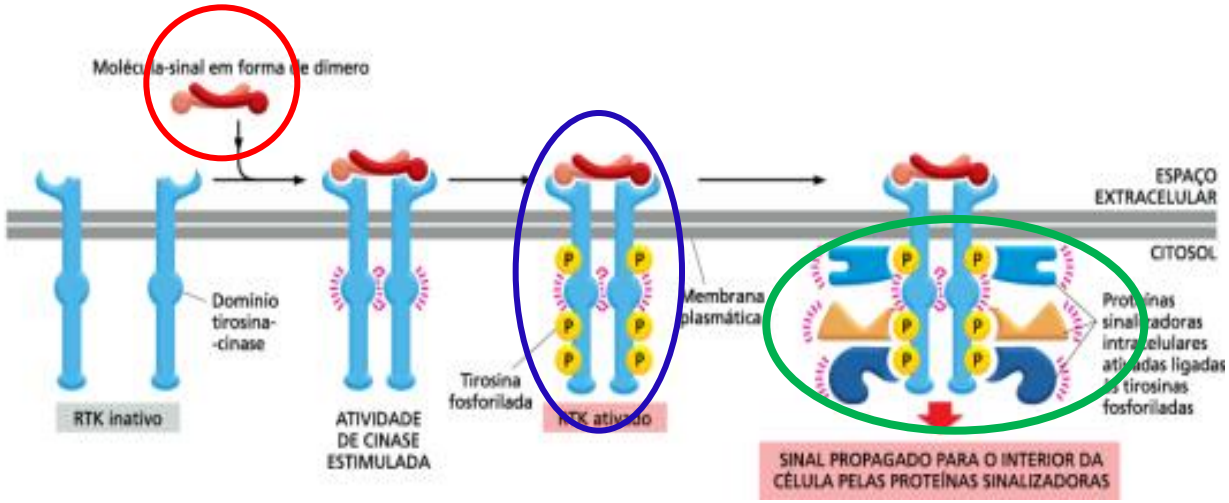
Receptores de membrana associados à proteína G



mais comum na neurotransmissão

Receptores de membrana associados a enzimas

- **Receptor tirosina cinase (receptores catalíticos)**
  - **fatores de crescimento**
    - proliferação; expressão gênica; citoesqueleto



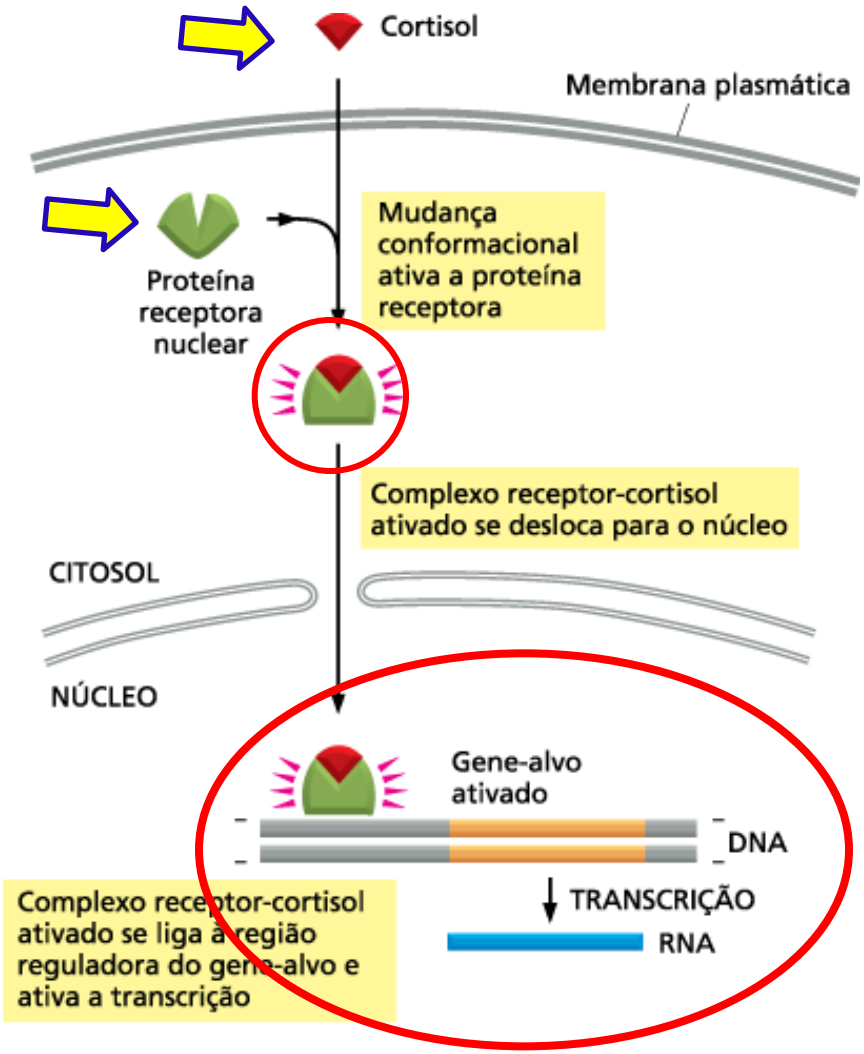
mais comum na parácrina

https://www.youtube.com/watch?v=LT_ws4Xvj7M

Receptores intracelulares (citoplasmáticos/nucleares)

sinais lipossolúveis

endócrina
parácrina



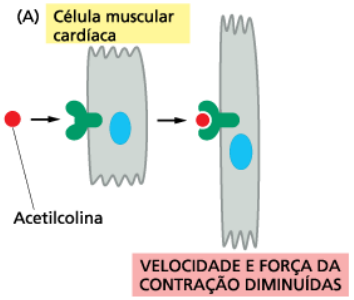
http://highered.mcgraw-hill.com/olcweb/cgi/pluginpop.cgi?it=swf::535::535::/sites/dl/free/0072437316/120069/bio06.swf::How%20Intracellular%20Receptors%20Regulate%20Gene%20Transcription

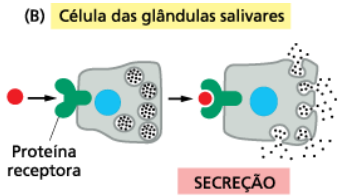
Algumas características da sinalização celular

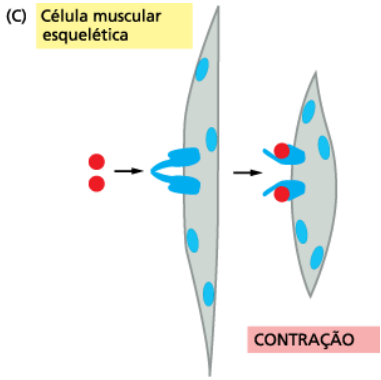
um mesmo sinal provoca diferentes efeitos dependendo da célula-alvo

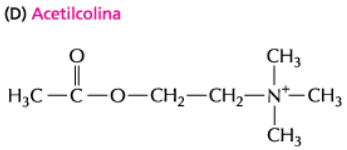
vias de sinalização internas ≠

respostas ≠

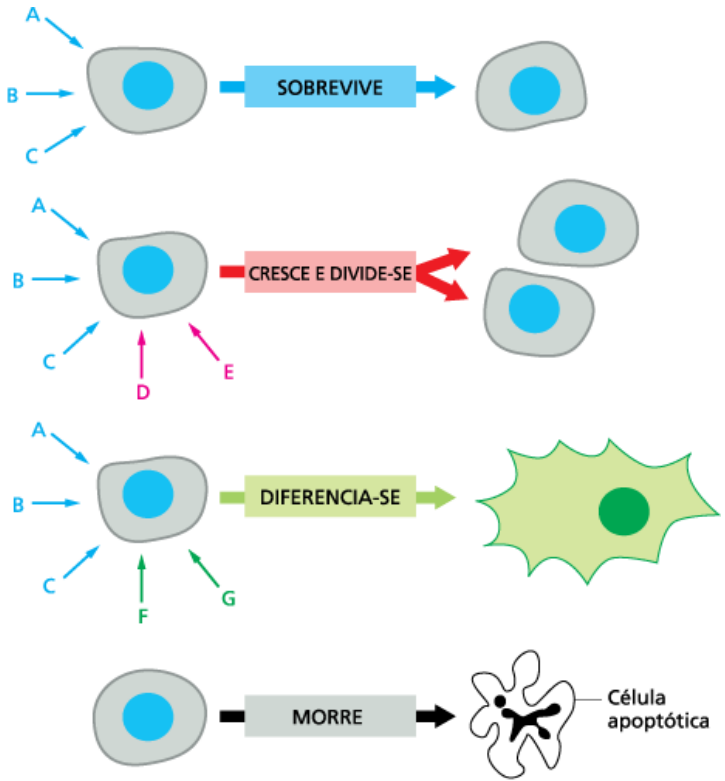




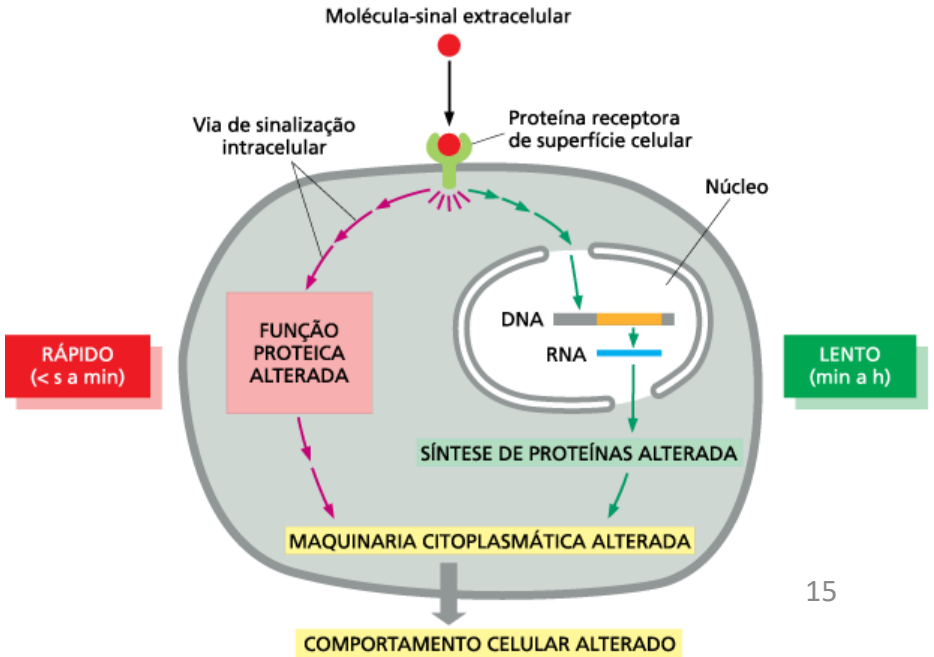


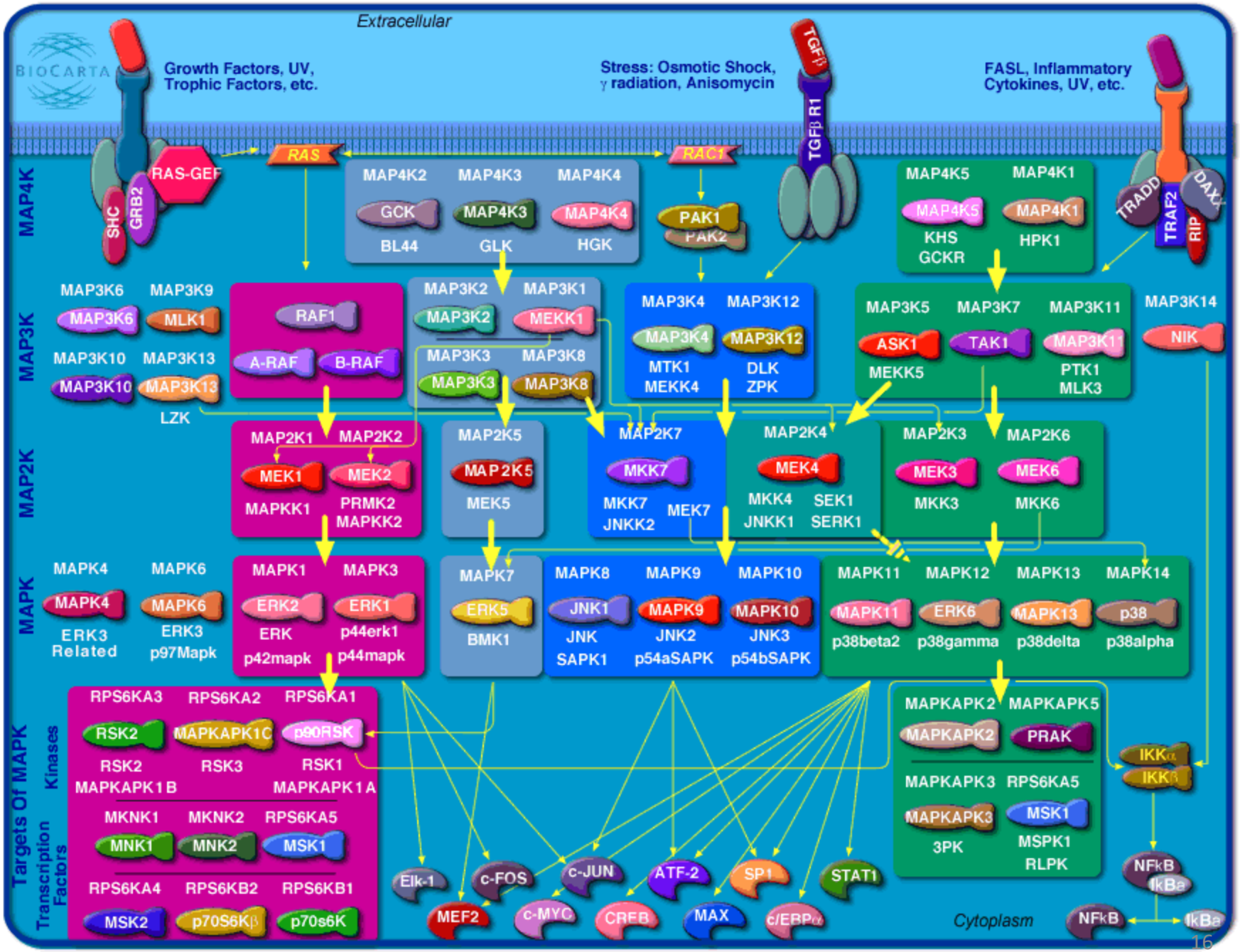


A célula sempre precisa de sinais



A duração da reposta depende de seu tipo




Extracellular
BIOCARTA
Growth Factors, UV, Trophic Factors, etc.
Stress: Osmotic Shock, γ radiation, Anisomycin
FASL, Inflammatory Cytokines, UV, etc.
TGFβ
TGFβ R1
SHC
GRB2
RAS-GEF
RAS
RAC1
TRADD
TRAF2
DAXX
RIP
MAP4K
MAP4K2
GCK
BL44
MAP4K3
GLK
MAP4K4
HGK
PAK1
PAK2
MAP4K5
KHS
GCKR
MAP4K1
HPK1
MAP3K
MAP3K6
MAP3K9
MLK1
MAP3K10
MAP3K13
LZK
RAF1
A-RAF
B-RAF
MAP3K2
MAP3K1
MEKK1
MAP3K3
MAP3K8
MAP3K4
MAP3K12
MTK1
MEKK4
DLK
ZPK
MAP3K5
ASK1
MEKK5
MAP3K7
TAK1
MAP3K11
PTK1
MLK3
MAP3K14
NIK
MAP2K
MAP2K1
MEK1
MAPKK1
MAP2K2
MEK2
PRMK2
MAPKK2
MAP2K5
MAP2K5
MEK5
MAP2K7
MKK7
MKK7
JNKK2
MEK7
MAP2K4
MEK4
MKK4
JNKK1
SEK1
SERK1
MAP2K3
MEK3
MKK3
MAP2K6
MEK6
MKK6
MAPK
MAPK4
MAPK4
ERK3
Related
MAPK6
MAPK6
ERK3
p97Mapk
MAPK1
ERK2
ERK
p42mapk
MAPK3
ERK1
p44erk1
p44mapk
MAPK7
ERK5
BMK1
MAPK8
JNK1
JNK
SAPK1
MAPK9
JNK2
p54aSAPK
MAPK10
JNK3
p54bSAPK
MAPK11
MAPK11
p38beta2
MAPK12
ERK6
p38gamma
MAPK13
MAPK13
p38delta
MAPK14
p38
p38alpha
Targets Of MAPK
Kinases
RPS6KA3
RSK2
RSK2
MAPKAPK1B
RPS6KA2
MAPKAPK1C
RSK3
RPS6KA1
p90RSK
RSK1
MAPKAPK1A
MAPKAPK2
MAPKAPK2
PRAK
MAPKAPK5
MAPKAPK3
3PK
RPS6KA5
MSK1
MSPK1
RLPK
IKKα
IKKβ
Transcription Factors
MKNK1
MNK1
MKNK2
MNK2
RPS6KA5
MSK1
RPS6KA4
MSK2
RPS6KB2
p70S6Kβ
RPS6KB1
p70s6K
Elk-1
c-FOS
c-JUN
ATF-2
SP1
STAT1
MEF2
c-MYC
CREB
MAX
c/EBPα
NFkB
IkBa
Cytoplasm
NFkB
IkBa

Tarefas para 08/05

- Estudar para a prova!!!!!