

# Sinalização celular: uma abordagem evolutiva

Paulo Saldiva

Faculdade de Medicina da USP

pepino@usp.br

# Considerações gerais

- Sistemas efetivos de emissão, recepção e processamento de sinais (internos e externos) são fundamentais a todas as formas de vida
- O início deste processo remonta provavelmente às primeiras horas do surgimento da vida na Terra, ou seja, há cerca de 3,5 bilhões de anos atrás
- O marco fundamental deu-se quando as macromoléculas começaram a produzir cópias de si mesmas

# Quando tudo começou...

- RNA: o polímero informacional que permitiu o surgimento da vida
- A primeira célula surgiu quando o RNA foi envolto por uma vesícula, impedindo a sua diluição no mar primordial
- A primeira forma de sinalização foi provavelmente a detecção de presença, *quorum sensing*
  - pH, disponibilidade de nutrientes, etc
  - biofilmes, esporulação (resistoma)

# Com os eucariotos continua a evolução

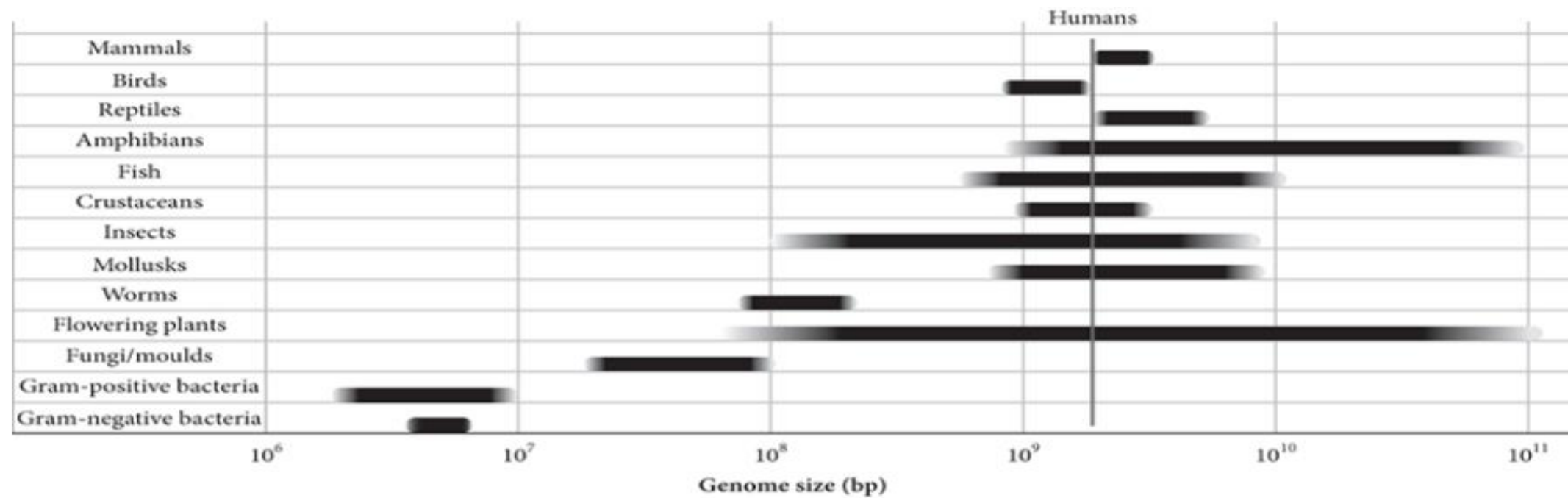
- Os primeiros eucariotos surgiram há cerca de 2,7 bilhões de anos (fusão de procariotos, mitocôndrias, cloroplastos)
- A vida manteve-se por colaboração e não por luta – necessidade de novos e mais sofisticados métodos de comunicação

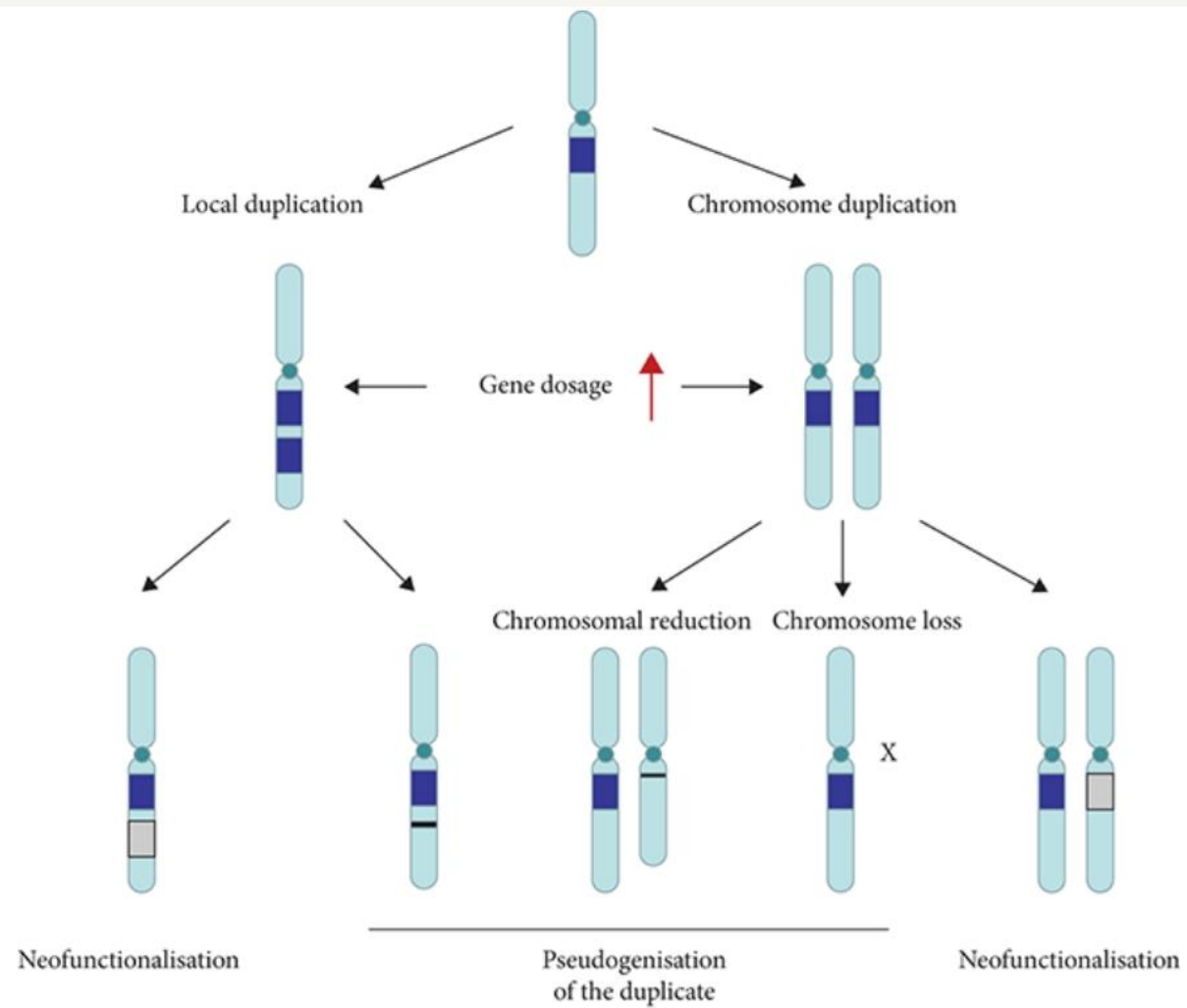
# Multicelularidade

- Surgidos há cerca de 1,7 bilhão de anos, inicialmente por mecanismos de agregação ou sorocárpicos (cistos ou esporos), em situações de stress. Exemplo: *Dictyostelium discoideum* (comunicação e adesão intercelular, diferenciação e desenvolvimento). Modelo de desenvolvimento a partir de células diferenciadas, distinto do que ocorre em formas mais complexas (células embrionárias).
- Divisão de funções: reprodução versus desenvolvimento somático
- O câncer pode ser definido como uma perda do ordenamento da multicelularidade
- O que se mantém desde as amebas?
  - Junções comunicantes. Na ameba há proteínas homólogas à catenina (caderinas-catenina-actina).

# Multicelularidade = evolução genômica

- RNA instável
- DNA mais estável: redução dos ribonucleotídeos para deoxiribonucleotídeos + dupla fita
- DNA = almoxarifado, RNA = delivery
- Ganho gênico: aquisição de novos loci gênicos são importante mecanismo para a formação de organismos mais complexos
- Duplicação gênica e poliplodia: estratégia de vegetais (duplicação do genoma ou de cromossomos). Em humanos causa doenças (as trissomias). Humanos utilizam duplicação de genes.



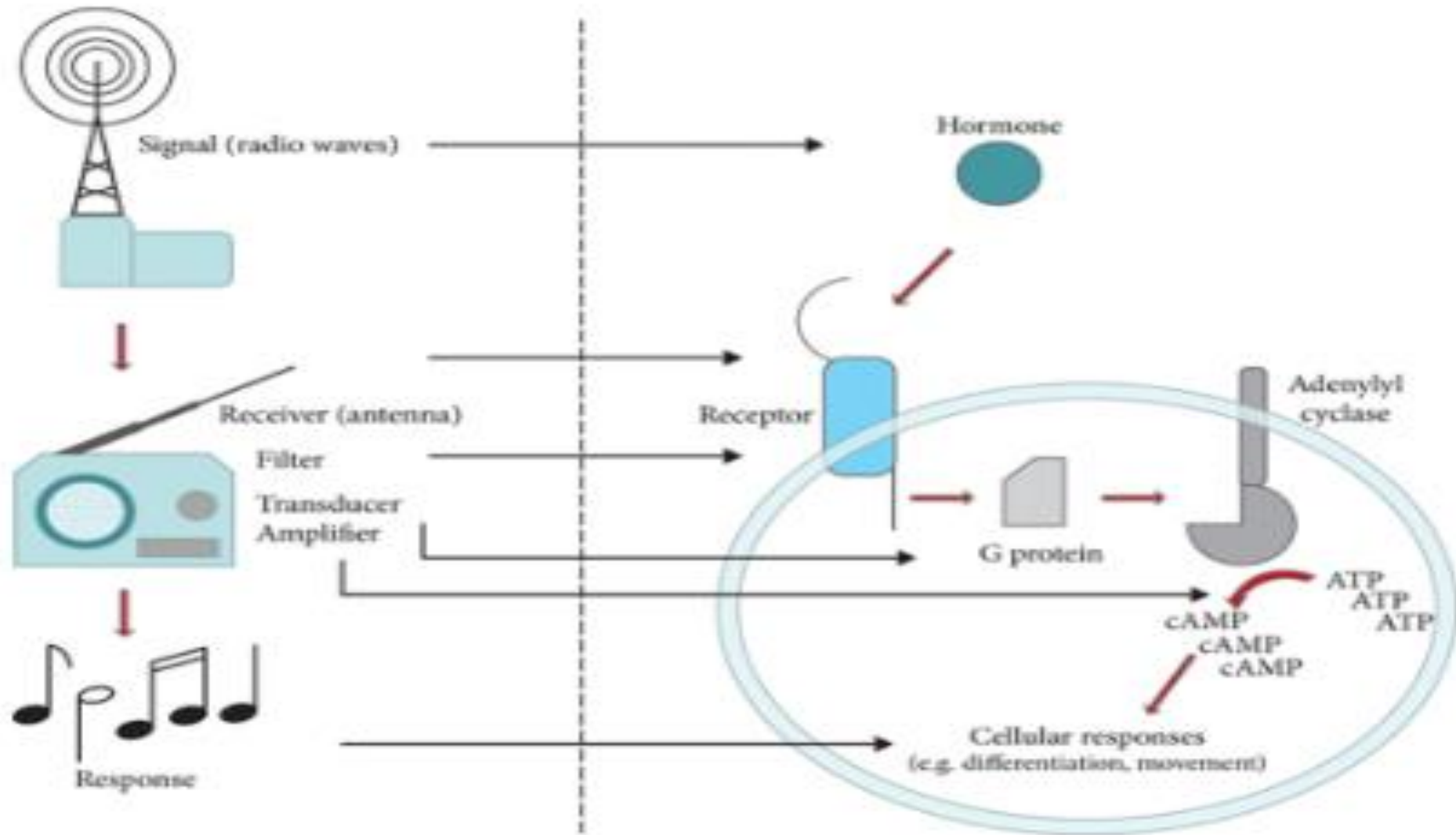


Procaríotos: Compartilhamento colateral (plasmídios)

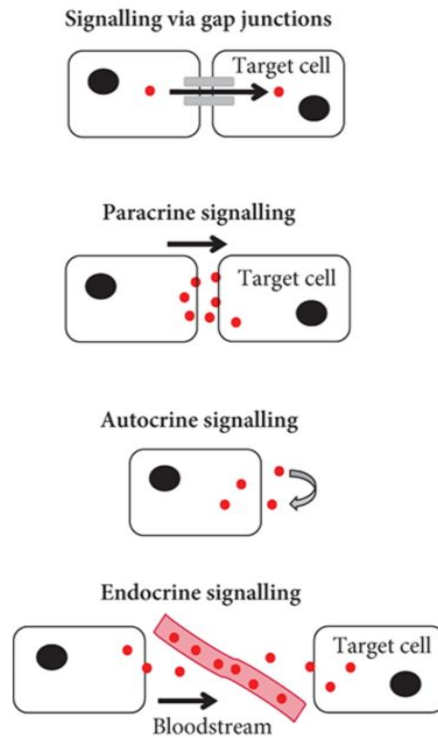


# Complexidade

- Diversidade de sistemas de sinalização, captação de sinais, filtragem, processamento e amplificação.
- Endócrinos, parácrinos, autócrinos.
- Energia, duração e velocidade
- Filtragem, decodificação, tomada de decisão
- Físicos, químicos, ou biológicos



# O fator distância

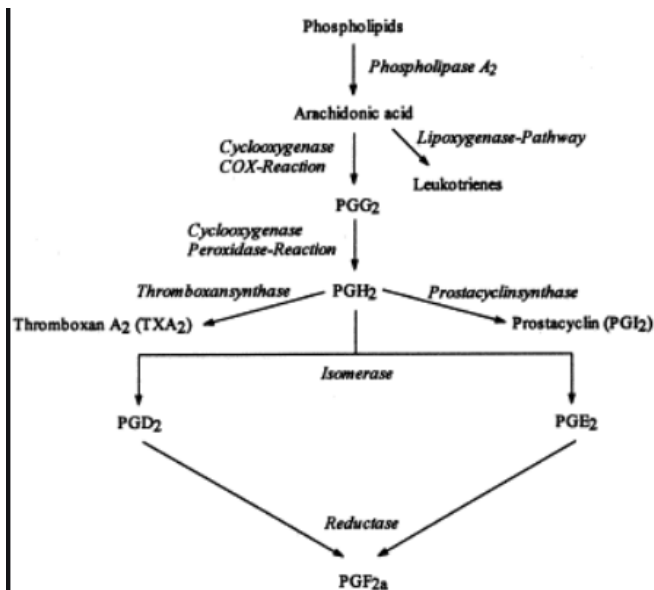


# Tipos de moléculas sinalizadoras (1)

- Hidrofóbicas (peptídios, membrana) ou hidrofílicos (componente lipídico, receptores intranucleares)
- Neurotransmissores (alta concentração e baixa afinidade- fenda sináptica). Dopamina, acetilcolina, epinefrina, serotonina, histamina, glutamato, glicina, GABA). Similares encontrados em fungos *Saccharomyces cerevisiae* e amebas). Rapidez (canais iônicos dependentes de voltagem). Doenças neurodegenerativas e psiquiátricas.
- Neuropeptídios são moléculas com peso molecular maior do que os neurotransmissores. Encefalinas e endorfinas (opióides). Modulação imune, hipófise, secreção insulina, gônadas, dor, ansiedade e distimias. NGF foi o primeiro neuropeptídio identificado (Rita Levi-Montalcini – 1950, Nobel 1986). Seguiram-se o EGF, PDGF, citocinas. Sepsis e doenças autoimunes.

# Tipos de moléculas sinalizadoras (2)

- Eicosanóides. Estrutura lipídica gerada a partir do metabolismo do ácido aracdônico. Prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos e leucotrienos. Inflamação, reprodução, envelhecimento e inflamação. Ciclooxigenase (alvo dos anti-inflamatórios não hormonais)



# Tipos de moléculas sinalizadoras (3)

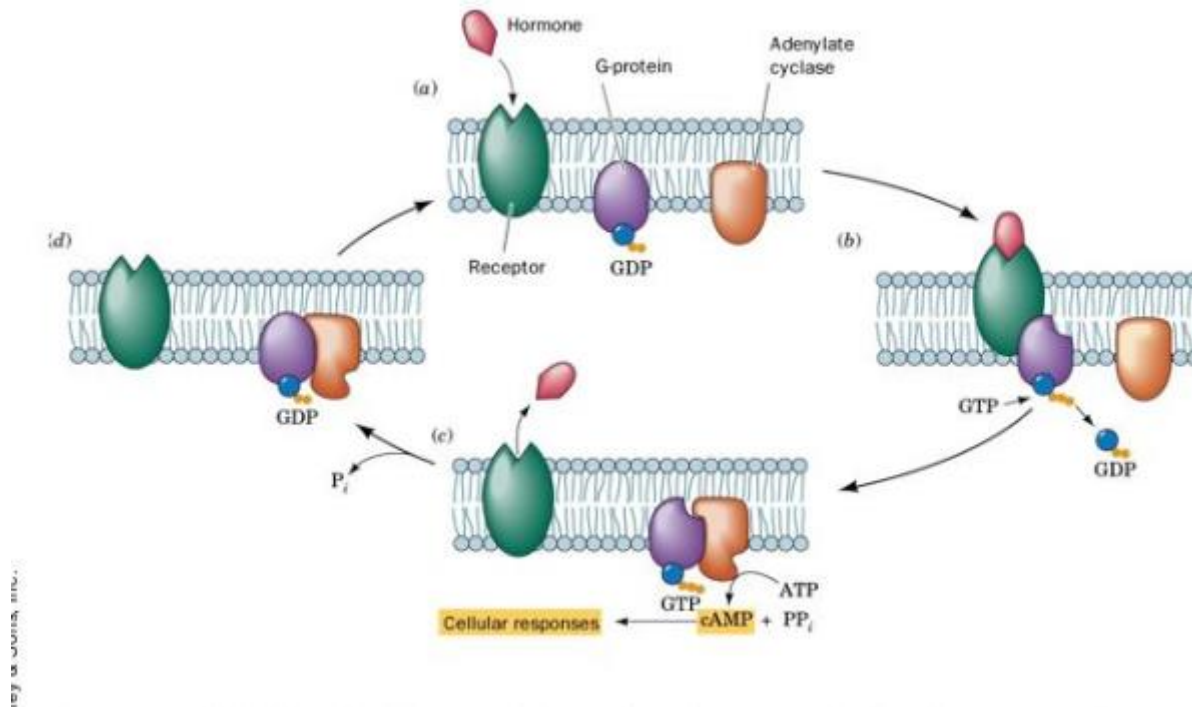
- Hormônios proteicos. Insulina, hormônios hipofisários. Sinalização endócrina é conservada evolutivamente desde os metazoários.
- Hormônios esteroídicos (lipídicos gerados a partir do colesterol). Córtex adrenal, gônadas e placenta. Altamente conservados (cordados)
- Quanto mais velho, mais aperfeiçoado. Maior capacidade de gerar doenças por desarranjo.

# Tipos de moléculas sinalizadoras

- NO. O primeiro da escala evolutiva (procariotas). Não se liga a receptores, mas a moléculas intracelulares. Necessariamente parácrino

# Receptores e transdutores (1)

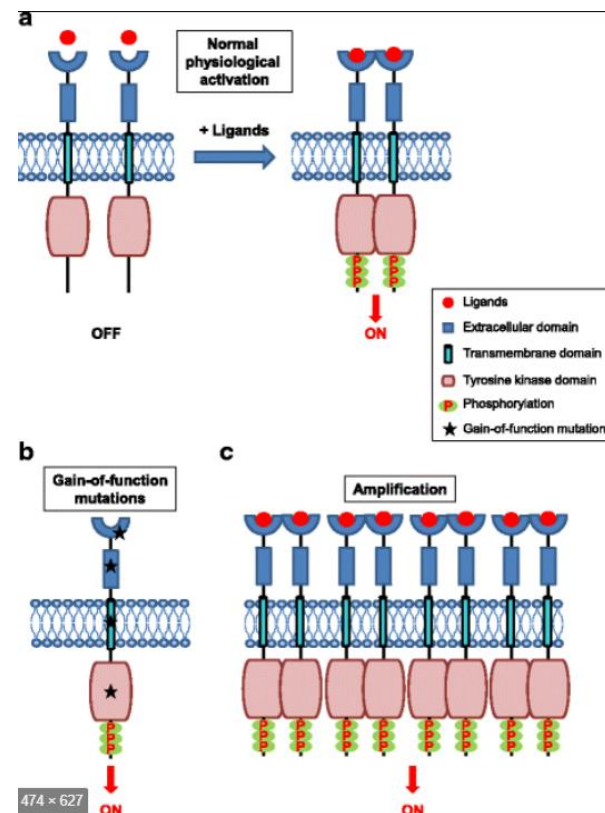
- Receptores ligados à proteína G. Início desde os primeiros eucariotos. Exemplo melanocortina.





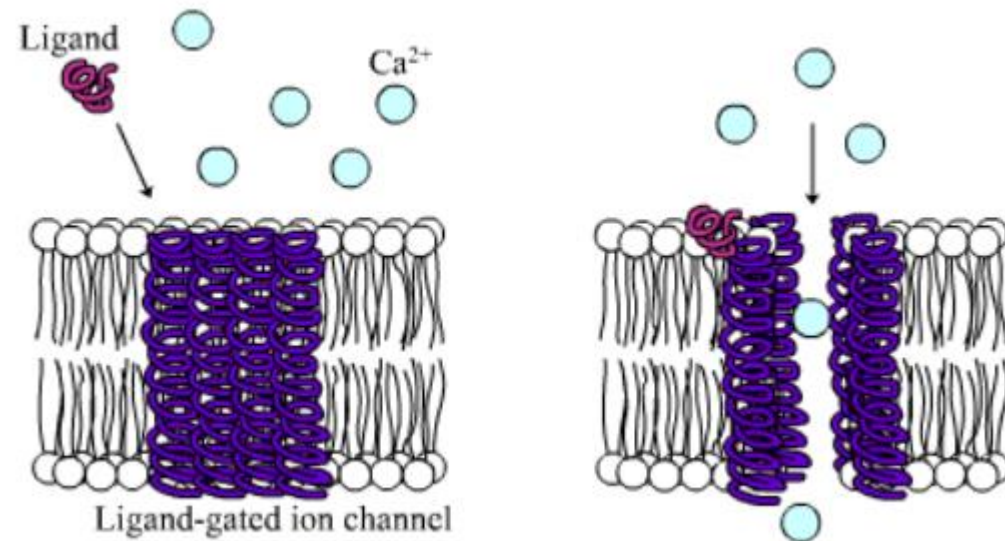
# Receptores e transdutores (2)

- Receptores com atividade tirosino-quinase. Fatores de crescimento e citocinas. Estrutura conservada desde antes da separação dos reinos animal e vegetal.



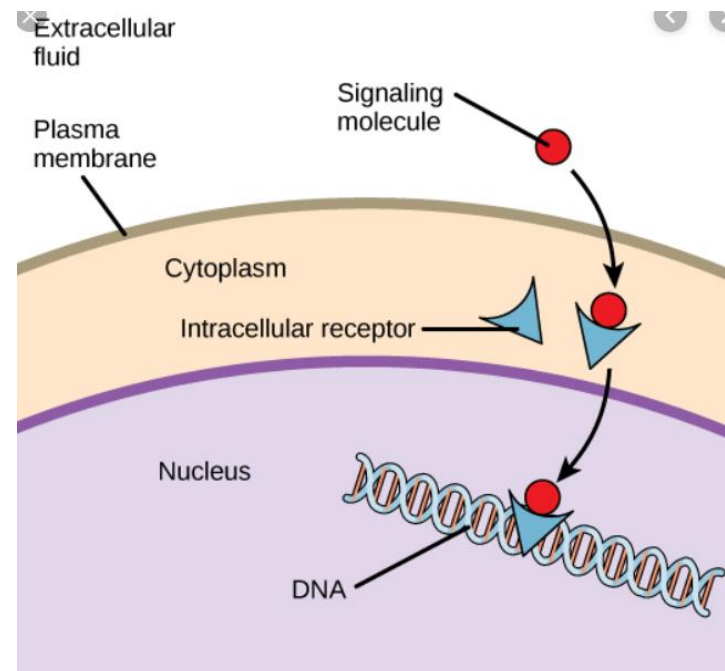
# Receptores e transdutores (3)

- Canais iônicos. Presentes desde as formas iniciais de vida. Homeostase e diálogos entre os meios interno e externo. Neurotransmissores. Foco de agentes infecciosos (cólera) ou doenças genéticas (Fibrose cística).



# Receptores intracelulares e nucleares

- Moléculas lipofílicas que se ligam ao sinalizador, dimerizam e migram para o núcleo, iniciando a transcrição. Outros já se encontram no núcleo (vitamina D e T3).



# Segundo mensageiros

- Cálcio
- ATP, GTP