

A maneira inteligente de estudar

Student Consult

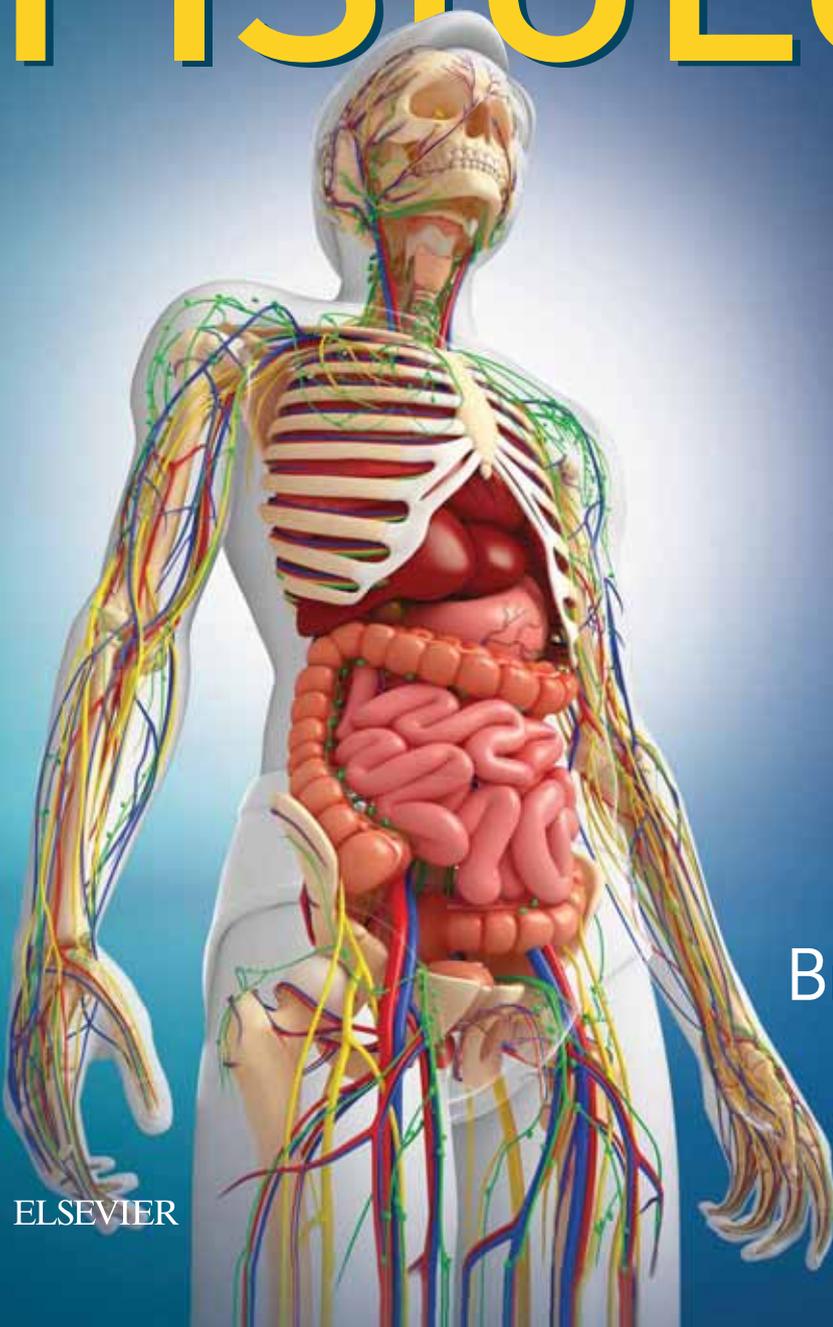
BERNE & LEVY

FISIOLOGIA

Tradução da
7ª Edição

Bruce M. **Koeppen**
Bruce A. **Stanton**

ELSEVIER



Sétima edição

BERNE & LEVY

FISIOLOGIA

Editores

Bruce M. Koeppen, MD, PhD

Dean
Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut

Bruce A. Stanton, PhD

Andrew C. Vail Professor
Microbiology, Immunology e Physiology
Director of the Lung Biology Center
Geisel School of Medicine at Dartmouth
Hanover, New Hampshire

ELSEVIER

© 2018 Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-8913-8

ISBN versão eletrônica: 978-85-352-8914-5

BERNE AND LEVY PHYSIOLOGY 7th EDITION

Copyright © 2018 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

Previous editions copyrighted 2010, 2008, 2004, 1998, 1993, 1988, and 1983.

This translation of Berne and Levy Physiology 7th Edition, by Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton was undertaken by Elsevier Editora Ltda. and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta tradução de Berne and Levy Physiology 7th Edition, de Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton foi produzida por Elsevier Editora Ltda. e publicada em conjunto com Elsevier Inc.

ISBN: 978-0-323-39394-2

Capa

Luciana Mello e Monika Mayer

Editoração Eletrônica

Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua da Assembleia, n° 100 – 6° andar – Sala 601

20011-904 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, n° 753 – 8° andar

04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 026 53 40

atendimento1@elsevier.com

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

NOTA

Esta tradução foi produzida por Elsevier Brasil Ltda. sob sua exclusiva responsabilidade. Médicos e pesquisadores devem sempre fundamentar-se em sua experiência e no próprio conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos nesta publicação. Devido ao rápido avanço nas ciências médicas, particularmente, os diagnósticos e a posologia de medicamentos precisam ser verificados de maneira independente. Para todos os efeitos legais, a Editora, os autores, os editores ou colaboradores relacionados a esta tradução não assumem responsabilidade por qualquer dano/ou prejuízo causado a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade pelo produto, negligência ou outros, ou advindos de qualquer uso ou aplicação de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no conteúdo aqui publicado.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

B446

7. ed.

Berne e Levy fisiologia / editores Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton ; [tradução Soraya Imon de Oliveira ...[et al.]]. - 7. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2018.

p. : il. ; 28 cm.

Tradução de: Berne and Levy physiology

Inclui índice

ISBN 9788535289138

1. Fisiologia humana. I. Koeppen, Bruce M. II. Stanton, Bruce A. III. Oliveira,

Soraya Imon de.

18-49126

CDD: 612

CDU: 612



Revisão Científica

Alessandra Beirith

Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Professora de Fisiologia Geral, do Exercício e Veterinária na Universidade Regional de Blumenau (FURB).

Fernando Benetti

Professor e pesquisador do Departamento de Fisiologia do Instituto de Ciências Básicas e da Saúde (ICBS). Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia. Coordenador do Laboratório de Neurofisiologia da Cognição e do Desenvolvimento do Sistema Nervoso da UFRGS. Professor visitante da Univeristà Degli Studi di Firenze (UNIFI), Florença – Itália.

Guilherme Fleury Fina Speretta

Professor Adjunto do CFS-CCB/UFSC. Doutor em Ciências Fisiológicas pelo Programa Interinstitucional da Universidade Federal de São Carlos/ Universidade Estadual Paulista (UFSCar/ UNESP).

Gustavo Jorge dos Santos

Professor Adjunto do CFS-CCB/UFSC. Doutor em Biologia Funcional e Molecular.

Mariana Graciela Terenzi

Professora Associada do Departamento de Ciências Fisiológicas (CFS-CCB) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Maurício Krause

Mestre em Ciências Biológicas: Fisiologia. Doutor em Ciência do Movimento Humano pela UFRGS. Pós-doutor em Ciências Metabólicas pela University College Dublin, Dublin – Irlanda. Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Vânia Maria Corrêa da Costa

Professora Associada no Laboratório de Fisiologia Endócrina Doris Rosenthal do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Tradução

Ediane V.D. Chimello

Tradutora.

Eliseanne Nopper

Especialista em Psiquiatria Clínica pela Faculdade de Medicina de Santo Amaro (FMSA) e Complexo Hospitalar do Mandaqui. Médica pela FMSA – Organização Santamarense de Educação e Cultura (OSEC)/Universidade de Santo Amaro (UNISA).

Karina Penedo Carvalho

Bióloga pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Doutora em Biologia Humana e Experimental pela UERJ. Mestra em Morfologia pela Pós-Graduação em Biologia Humana e Experimental da UERJ.

Luiz Frazão

Tradutor/intérprete pela Universidade Estácio de Sá e Brasilis Idiomas – Rio de Janeiro-.RJ. Certificate of Proficiency in English, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA. Bacharel em Direito pela Universidade Federal do Pará (UFPA).

Maiza Ritomy Ide

Pós-doutora em Reumatologia pela Universidad de Cantabria, Espanha. Doutora e Mestra pela Faculdade de Medicina da USP. Fisioterapeuta pela Universidade Estadual de Londrina.

Maria Helena Lucatelli

Médica Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da USP. Residência em Clínica e Cirurgia de Cães e Gatos pela FMVZ-USP.

Samanta Mattei de Mello

Doutora em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Soraya Imon de Oliveira

Bacharela em Ciências Biológicas – Mod. Médica – pelo Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (IBB/UNESP). Doutora em Ciências - Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP).

Sueli Basile

Tradutora inglês/português pelo Instituto Presbiteriano Mackenzie e Cell-lep.

Vilma Ribeiro de Souza Varga

Médica Neurologista.

Esta sétima edição de Fisiologia é dedicada aos muitos alunos que usaram este livro para aprender e compreender a função do corpo humano.

Bruce M. Koeppen, MD, PhD
Bruce A. Stanton, PhD

Autores das Seções

Kim E. Barrett, PhD

Distinguished Professor of Medicine
University of California, San Diego, School of Medicine
La Jolla, California

Seção 6: Fisiologia gastrintestinal

Michelle M. Cloutier, MD

Professor
Department of Pediatrics
University of Connecticut School of Medicine
Farmington, Connecticut

e
Director
Asthma Center
Connecticut Children's Medical Center
Hartford, Connecticut

Seção 5: O Sistema respiratório

John R. Harrison, PhD

Associate Professor
Department of Craniofacial Sciences
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut

Seção 8: Sistemas endócrino e reprodutor

Bruce M. Koeppen, MD, PhD

Dean
Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut

Seção 1: Fisiologia celular

Seção 7: O Sistema renal

Eric J. Lang, MD, PhD

Associate Professor
Department of Neuroscience and Physiology
New York University School of Medicine
New York, New York

Seção 2: O Sistema nervoso

Achilles J. Pappano, PhD

Professor Emeritus
Department of Cell Biology
Calhoun Cardiology Center
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut

Seção 4: O Sistema cardiovascular

Helen E. Raybould, PhD

Professor
Department of Anatomy, Physiology, and Cell Biology
University of California-Davis
School of Veterinary Medicine
Davis, California

Seção 6: Fisiologia gastrintestinal

Kalman Rubinson, PhD

Emeritus Professor
Department of Neuroscience and Physiology
New York University School of Medicine
New York, New York

Seção 2: O Sistema nervoso

Bruce A. Stanton, PhD

Andrew C. Vail Professor
Microbiology, Immunology, and Physiology
Director of the Lung Biology Center
Geisel School of Medicine at Dartmouth
Hanover, New Hampshire

Seção 1: Fisiologia celular

Seção 7: O Sistema renal

Roger S. Thrall, PhD

Professor Emeritus
Immunology and Medicine
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut

e

Director of Clinical Research
Department of Research
Hospital for Special Care
New Britain, Connecticut

Seção 5: O Sistema respiratório

James M. Watras, PhD

Associate Professor
Department of Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Seção 3: Músculo

Bruce A. White, PhD

Professor
Department of Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Seção 8: Sistemas endócrino e reprodutor

Withrow Gil Wier, PhD

Professor
Department of Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Seção 4: O Sistema cardiovascular

Conselho de Revisores

Queremos expressar nosso apreço a todos os colegas e alunos que forneceram críticas construtivas durante a revisão deste livro.

Hannah Carey, PhD

University of Wisconsin, Madison
School of Veterinary Medicine
Madison, Wisconsin

Seção 6: Fisiologia gastrointestinal

Nathan Davis, PhD

Professor of Medical Sciences
Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut

Seção 8: Sistemas endócrino e reprodutor

L. Lee Hamm, MD

Senior Vice President and Dean
Tulane University School of Medicine
New Orleans, Louisiana

Capítulo 37: Papel dos rins na regulação do equilíbrio acidobásico

Douglas McHugh, PhD

Associate Professor of Medical Sciences
Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut

Seção 1: Fisiologia celular

Orson Moe, MD

The Charles Pak Distinguished Chair in Mineral Metabolism
Donald W. Seldin Professorship in Clinical Investigation
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Seção 7: O Sistema renal

R. Brooks Robey, MD, FASN FAHA

Associate Chief of Staff for Research
Chief of Nephrology at the White River Junction VA
Medical Center

Geisel School of Medicine at Dartmouth
Hanover, New Hampshire

Seção 7: O Sistema renal

Marion Siegman, PhD

Professor and Chair
Department of Molecular Physiology and Biophysics
Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson
University

Philadelphia, Pennsylvania

Capítulo 14: Músculo liso

Travis Solomon, MD, PhD

School of Medicine
University of Missouri
Kansas City, Missouri

Seção 6: Fisiologia gastrointestinal

Nancy Wills, PhD

Emeritus Professor of Medical Sciences
Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut

Seção 1: Fisiologia celular

Prefácio

Estamos felizes que os seguintes autores das seções continuaram como membros da equipe da sétima edição: Drs. Kalman Rubinson e Eric Lang (sistema nervoso), Dr. James Watras (músculo), Dr. Aquiles Pappano (sistema cardiovascular), Drs. Michelle Cloutier e Roger Thrall (sistema respiratório), Drs. Kim Barrett e Helen Raybould (sistema gastrointestinal) e Bruce White (sistemas endócrino e reprodutor). Damos as boas-vindas também aos seguintes autores: Dr. Withrow Gil Wier (sistema cardiovascular) e Dr. John Harrison (sistemas endócrino e reprodutor).

Como nas edições anteriores deste livro, tentamos enfatizar os conceitos gerais e minimizar a compilação de fatos isolados. Cada capítulo foi escrito de modo a tornar o texto tão lúcido, preciso e atual quanto possível. Incluímos informações clínicas e moleculares em cada seção, uma vez que os comentários dos leitores indicaram que essas informações servem para fornecer contexto clínico e novos enfoques sobre fenômenos fisiológicos nos níveis celular e molecular. A novidade desta edição é uma lista de fontes que o leitor pode consultar para obter mais informações sobre os tópicos abordados em cada capítulo. Esperamos que isso seja um complemento valioso ao livro.

O corpo humano consiste em bilhões de células que são organizadas em tecidos (p. ex., músculos, epitélios e tecido nervoso) e sistemas de órgãos (p. ex., nervoso, cardiovascular, respiratório, renal, gastrointestinal, endócrino e reprodutor). Para que esses tecidos e sistemas de órgãos funcionem adequadamente e, assim, possibilitem que os seres humanos vivam e realizem atividades diárias, várias condições gerais devem ser atendidas. Em primeiro lugar, as células do corpo devem sobreviver. A sobrevivência requer um fornecimento de energia celular adequado, a manutenção de um meio intracelular apropriado e a defesa contra um ambiente externo hostil. Uma vez assegurada a sua sobrevivência, a célula pode então desempenhar a sua função designada ou especializada (p. ex., contração pelas células do músculo esquelético). Por fim, a função das células, tecidos e órgãos deve ser coordenada e regulada. Todas essas funções são a essência da área da fisiologia e são apresentadas ao longo deste livro. O que se segue é uma breve introdução a esses conceitos gerais.

As células precisam de um fornecimento constante de energia. Essa energia é derivada da hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP). Se não fosse reabastecido, o suprimento de ATP celular se esgotaria na maior parte das células em menos de um minuto. Assim, o ATP deve ser continuamente sintetizado, o que, por sua vez, requer um fornecimento constante de combustíveis celulares. Contudo, os combustíveis celulares (p. ex., glicose, ácidos graxos

e cetoácidos) estão presentes no sangue em níveis que podem manter o metabolismo celular durante apenas alguns minutos. Os níveis sanguíneos desses combustíveis celulares são mantidos por meio da ingestão de precursores (i.e., carboidratos, proteínas e gorduras). Além disso, esses combustíveis podem ser armazenados e depois mobilizados quando a ingestão dos precursores não for possível. As formas de armazenamento desses combustíveis são os triglicerídeos (armazenados no tecido adiposo), o glicogênio (armazenado no fígado e no músculo esquelético) e as proteínas. A manutenção de níveis séricos adequados de combustíveis celulares é um processo complexo que envolve os seguintes tecidos, órgãos e sistemas de órgãos:

- *Fígado*: Converte precursores em formas de armazenamento de combustível (p. ex., glicose → glicogênio) quando o alimento é ingerido e converte formas de armazenamento em combustíveis celulares durante o jejum (p. ex., glicogênio → glicose e aminoácidos → glicose).
- *Músculo esquelético*: como o fígado, armazena combustível (glicogênio e proteína) e converte o glicogênio e a proteína em combustíveis (p. ex., glicose) ou em intermediários de combustível (p. ex., proteínas → aminoácidos) durante o jejum.
- *Trato gastrointestinal*: digere e absorve precursores de combustível.
- *Tecido adiposo*: Armazena o combustível durante a alimentação (p. ex., ácidos graxos → triglicerídeos) e libera os combustíveis durante o jejum.
- *Sistema cardiovascular*: fornece os combustíveis para as células e seus locais de armazenamento.
- *Sistema endócrino*: Mantém os níveis séricos dos combustíveis celulares controlando e regulando seu armazenamento e sua liberação do armazenamento (p. ex., insulina e glucagon).
- *Sistema nervoso*: Monitora os níveis plasmáticos de oxigênio e nutrientes e, em resposta, modula os sistemas cardiovascular, pulmonar e endócrino e induz a comportamentos de ingestão de alimentos e bebidas.

Além do metabolismo energético, as células do corpo precisam manter um ambiente intracelular relativamente constante para sobreviver. Isso inclui a captação dos combustíveis necessários para produzir ATP, a exportação de resíduos celulares pela célula, a manutenção de um ambiente iônico intracelular apropriado, o estabelecimento de um potencial de membrana em repouso e a manutenção de um volume celular constante. Todas essas funções são realizadas pelas proteínas de transporte de membrana específicas.

A composição do líquido extracelular (LEC) que banha as células também deve ser mantida relativamente constante. Além disso, o volume e a temperatura do LEC devem ser regulados. As células epiteliais dos pulmões, do trato gastrointestinal e dos rins são responsáveis pela manutenção do volume e da composição do LEC, enquanto a pele desempenha um papel importante na regulação da temperatura. Diariamente são ingeridos H_2O e alimentos, e os componentes essenciais são absorvidos pelas células epiteliais do trato gastrointestinal. Essa ingestão diária de solutos e água deve ser acompanhada por excreção pelo corpo, mantendo-se assim um estado estacionário. Os rins estão significativamente envolvidos na manutenção do estado estacionário da água e de muitos componentes do LEC (p. ex., Na^+ , K^+ , HCO_3^- , pH, Ca^{++} , solutos orgânicos). Os pulmões asseguram um suprimento adequado de O_2 para “queimar” os combustíveis celulares para a produção de ATP e excretar o principal resíduo deste processo (i.e., CO_2). Como o CO_2 pode afetar o pH do LEC, os pulmões trabalham com os rins para manter o pH do LEC.

Como os seres humanos habitam e se movem frequentemente entre muitos ambientes distintos, o corpo deve poder adaptar-se rapidamente aos desafios impostos pelas mudanças na temperatura e na disponibilidade de alimento e água. Essa adaptação

requer a coordenação função das células dos diferentes tecidos e órgãos, bem como a sua regulação. Os sistemas nervoso e endócrino coordenam e regulam a função de células, tecidos e órgãos. A regulação da função pode ocorrer rapidamente (segundos a minutos), como é o caso dos níveis plasmáticos de combustíveis celulares, ou em períodos muito mais longos (dias a semanas), como é o caso da aclimação quando um indivíduo sai de um ambiente frio para um quente, ou muda de uma dieta rica em sal para uma com baixo teor de sal.

A função do corpo humano representa processos complexos em múltiplos níveis. Esse livro explica o que é atualmente conhecido sobre esses processos. Embora a ênfase esteja na função normal do corpo humano, a discussão de doenças e da função anormal também é apropriada, já que muitas vezes ilustra processos e princípios fisiológicos nos extremos.

Os autores de cada seção apresentaram o que acreditam serem os mecanismos que têm maior probabilidade de ser os responsáveis pelos fenômenos considerados. Adotamos esse compromisso para alcançar brevidade, clareza e simplicidade.

Bruce M. Koeppen, MD, PhD
Bruce A. Stanton, PhD

Sumário

Seção 1: Fisiologia Celular, 1

Bruce M. Koeppen e Bruce A. Stanton

- 1 Princípios da Função da Célula e da Membrana, 2**
- 2 Homeostase: Volume e Composição dos Compartimentos dos Líquidos Corporais, 17**
- 3 Transdução de Sinal, Receptores de Membrana, Segundos Mensageiros e Regulação da Expressão Gênica, 35**

Seção 2: O Sistema Nervoso, 51

Eric J. Lang e Kalman Rubinson

- 4 O Sistema Nervoso: Introdução às Células e aos Sistemas, 52**
- 5 Geração e Condução de Potenciais de Ação, 65**
- 6 Transmissão Sináptica, 84**
- 7 O Sistema Somatossensorial, 108**
- 8 Os Sentidos Especiais, 127**
- 9 Organização da Função Motora, 161**
- 10 Funções Integrativas do Sistema Nervoso, 208**
- 11 O Sistema Nervoso Autônomo e Seu Controle Central, 226**

Seção 3: Músculo, 241

Eri James M. Watras

- 12 Fisiologia do Músculo Esquelético, 242**
- 13 Músculo Cardíaco, 268**
- 14 Músculo Liso, 280**

Seção 4: O Sistema Cardiovascular, 300

Achilles J. Pappano e Withrow Gil Wier

- 15 Visão Geral da Circulação, 301**
- 16 Elementos da Função Cardíaca, 304**
- 17 Propriedades da Vasculatura, 345**
- 18 Regulação do Coração e dos Vasos, 386**
- 19 Controle Integrado do Sistema Cardiovascular, 410**

Seção 5: O Sistema Respiratório, 433

Michelle M. Cloutier and Roger S. Thrall

- 20 Introdução ao Sistema Respiratório, 434**
- 21 Mecânica Estática dos Pulmões e da Parede Torácica, 447**
- 22 Mecânica Dinâmica dos Pulmões e da Parede Torácica, 456**
- 23 Ventilação, Perfusão e Relações Ventilação/Perfusão, 466**
- 24 Transportes de Oxigênio e de Dióxido de Carbono, 480**
- 25 Controle da Respiração, 489**
- 26 Funções Não Fisiológicas dos Pulmões: Defesa do Hospedeiro e Metabolismo, 498**

Seção 6: Fisiologia Gastrintestinal, 510

Kim E. Barrett e Helen E. Raybould

- 27 Anatomia Funcional e Princípios Gerais da Regulação no Trato Gastrintestinal, 511**

28 Fases Cefálica, Oral e Esofágica da Resposta Integrada a uma Refeição, 520

29 Fase Gástrica da Resposta Integrada a uma Refeição, 529

30 Fase do Intestino Delgado da Resposta Integrada a uma Refeição, 541

31 Fase Colônica da Resposta Integrada a uma Refeição, 559

32 Transporte Hepático e Funções Metabólicas do Fígado, 568

Seção 7: O Sistema Renal, 580

Bruce A. Stanton e Bruce M. Koepfen

33 Elementos da Função Renal, 581

34 Transporte de Solute e Água ao Longo do Néfron: Função Tubular, 603

35 Controle da Osmolalidade e do Volume dos Líquidos Corporais, 623

36 Homeostasia do Potássio, Cálcio e Fosfato, 647

37 Papel dos Rins na Regulação do Equilíbrio Acidobásico, 670

Seção 8: Sistemas Endócrino e Reprodutor, 685

Bruce A. White e John R. Harrison

38 Introdução ao Sistema Endócrino, 686

39 Regulação Hormonal do Metabolismo Energético, 698

40 Regulação Hormonal do Metabolismo do Cálcio e do Fosfato, 722

41 O Hipotálamo e a Hipófise, 733

42 A Glândula Tireoide, 753

43 A Glândula Adrenal, 766

44 Sistemas Reprodutores Masculino e Feminino, 787

3

Transdução de Sinal, Receptores de Membrana, Segundos Mensageiros e Regulação da Expressão Gênica

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

Após a conclusão deste capítulo, o aluno será capaz de responder às seguintes questões:

1. Como as células se comunicam umas com as outras?
2. Quais são as quatro classes de receptores e as vias de transdução de sinal associadas a cada uma delas?
3. Como os hormônios esteroides e da tireoide, o monofosfato de adenosina cíclico e os receptores tirosina quinase regulam a expressão gênica?

O corpo humano é composto por bilhões de células, cada uma das quais com uma função distinta. Entretanto, a função das células é estreitamente coordenada e integrada por sinais químicos externos à célula, como hormônios, neurotransmissores, fatores de crescimento, odorantes e produtos do metabolismo celular que atuam como mensageiros secundários e promovem a comunicação célula-célula. Estímulos mecânicos e térmicos, bem como a luz, são sinais físicos externos que também coordenam a função celular. Os mensageiros químicos e físicos interagem com os receptores localizados na membrana plasmática, no citoplasma e no núcleo. A interação destes mensageiros com receptores inicia uma cascata de eventos de sinalização que medeia a resposta a cada estímulo. Estas vias de sinalização garantem que a resposta celular aos mensageiros externos seja específica, amplificada, e estreitamente regulada e coordenada. O presente capítulo traz uma visão geral sobre como as células se comunicam por meio de mensageiros externos, além de uma discussão sobre as vias de sinalização que processam a informação em uma resposta celular altamente coordenada. Nos capítulos subsequentes, são discutidos com maior detalhamento as vias de sinalização nos sistemas nervoso, muscular, cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, renal e endócrino.



NA CLÍNICA

A importância das vias de sinalização na medicina é ilustrada pela breve lista fornecida a seguir de fármacos populares que atuam regulando as vias de sinalização. Os detalhes sobre estas vias são apresentados posteriormente neste e em outros capítulos.

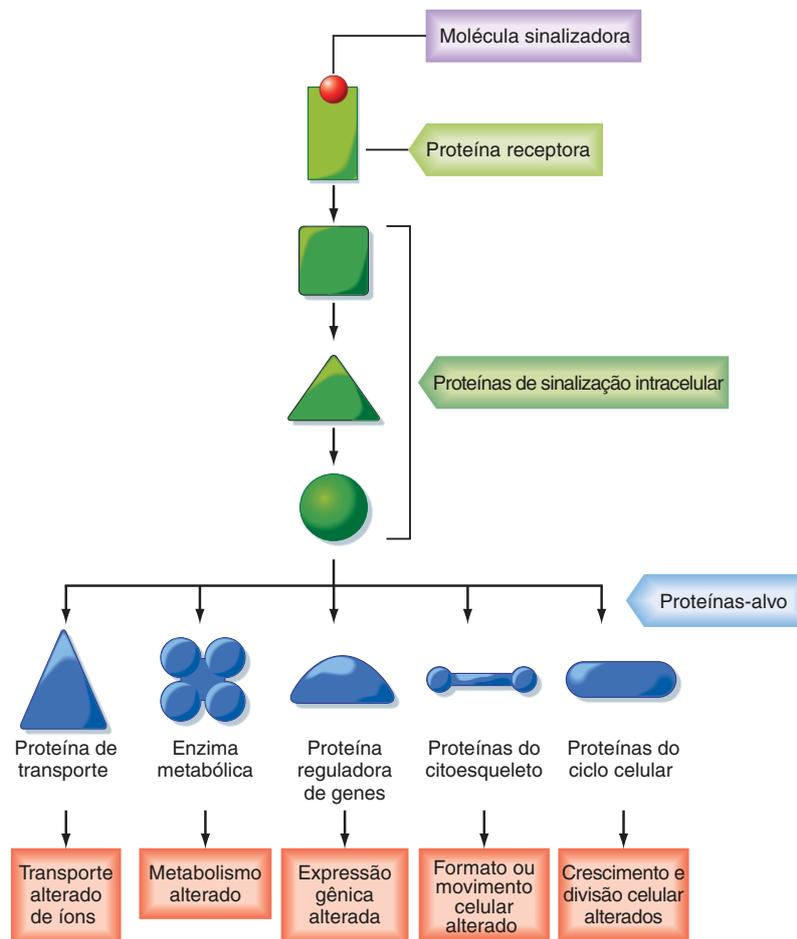
- **Ácido acetilsalicílico.** Foi o primeiro fármaco (1899). Como inibe a ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e a ciclo-oxigenase-2 (COX-2), é antitrombótico (i. e., minimiza a formação de coágulos sanguíneos).
- **Agonistas e antagonistas de receptor β -adrenérgico.** Usados no tratamento de várias condições médicas. Os β_1 -agonistas aumentam a contratilidade e a frequência cardíacas nos pacientes com hipotensão arterial. Os β_2 -agonistas dilatam os brônquios e são usados no tratamento da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica. Já os antagonistas β -adrenérgicos são empregados no tratamento da hipertensão, angina, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca congestiva (Cap. 18).
- **Fluoxetina (Prozac®).** Medicação antidepressiva que inibe a recaptação do neurotransmissor serotonina para dentro da célula pré-sináptica, resultando em intensificação da ativação dos receptores de serotonina (Cap. 6).
- Vários anticorpos monoclonais são usados para tratar o câncer causado pela ativação de receptores de fatores de crescimento presentes em células cancerosas. Alguns deles: **trastuzumabe (Herceptin®)**, um anticorpo monoclonal usado no tratamento do câncer de mama metastático em mulheres que superexpressam **HER2/neu**, um membro da família de receptores do fator de crescimento epidérmico (EGF) que estimula o crescimento e a diferenciação celular; **cetuximabe (Erbix®)** e **bevacizumabe (Avastin®)**, anticorpos monoclonais usados no tratamento do câncer colorretal metastático e de cânceres de cabeça e pescoço que se ligam e inibem o receptor de EGF e, assim, inibem o crescimento celular induzido pelo EGF nas células cancerosas.
- Fármacos inibidores da monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)-fosfodiesterase específica do tipo 5, como **sildenafil (Viagra®)**, **tadalafila (Cialis®)** e **vardenafila (Levitra®)**, que prolongam os efeitos vasodilatadores do óxido nítrico e são usados no tratamento da disfunção erétil e da hipertensão arterial pulmonar (Cap. 17).

Comunicação Célula-Célula

Uma visão geral sobre o modo como as células se comunicam umas com as outras é apresentada na Figura 3.1. As células se comunicam liberando moléculas sinalizadoras extracelulares (p. ex., **hormônios** e **neurotransmissores**) que se ligam a proteínas **receptoras** localizadas na membrana plasmática, no citoplasma ou no núcleo. Este sinal é transduzido na ativação ou inativação de um ou mais mensageiros intracelulares via interação com receptores. Os receptores interagem com uma variedade de proteínas sinalizadoras intracelulares, como **quinases**, **fosfatases** e proteínas ligadoras de trifosfato de guanosina (GTP) (**proteínas G**). Estas proteínas sinalizadoras interagem com e regulam a atividade de proteínas-alvo, modulando, assim, a função celular. As proteínas-alvo incluem (mas não se limitam a) canais iônicos e outras proteínas de transporte, enzimas metabólicas, proteínas do citoesqueleto, proteínas reguladoras de genes, e proteínas do ciclo celular que regulam o crescimento e a divisão celulares. As vias de sinalização são caracterizadas por (1) várias etapas hierárquicas;

(2) amplificação do evento de ligação do sinal ao receptor, que aumenta a resposta; (3) ativação de várias vias e regulação de várias funções celulares; e (4) antagonismo por mecanismos de retroalimentação constitutivos e regulatórios, que minimizam a resposta e promovem o estreito controle regulatório dessas vias de sinalização. Uma breve descrição do modo como as células se comunicam é dada a seguir. Os leitores interessados em uma explicação mais aprofundada sobre este assunto devem consultar um dos numerosos livros-texto sobre biologia celular e molecular atualmente disponíveis.

Nos animais superiores, as células liberam no meio extracelular centenas de compostos bioquímicos, como (1) **peptídeos e proteínas** (p. ex., insulina); (2) **aminas** (p. ex., adrenalina e noradrenalina); (3) **hormônios esteroides** (p. ex., aldosterona, estrógeno); e (4) **moléculas pequenas**, incluindo aminoácidos, nucleotídeos, íons (p. ex., Ca^{++}) e gases como o óxido nítrico e o dióxido de carbono. A secreção de moléculas sinalizadoras é específica do tipo celular. Por exemplo, as células β do pâncreas liberam insulina, que, por sua vez, estimula a captação de glicose



• **Fig. 3.1** Visão Geral do Modo como as Células se Comunicam. Uma molécula sinalizadora (i. e., hormônio ou neurotransmissor) se liga a um receptor, que pode estar na membrana plasmática, no citosol ou no núcleo. A ligação do ligante a um receptor ativa proteínas de sinalização intracelular, as quais interagem e regulam a atividade de uma ou mais proteínas-alvo para alterar a função celular. As moléculas sinalizadoras regulam o crescimento, a divisão e a diferenciação da célula, além de influenciarem o metabolismo celular e a composição iônica intracelular via regulação da atividade de canais iônicos e proteínas de transporte. As moléculas de sinalização também controlam os eventos associados ao citoesqueleto, incluindo o formato celular, a divisão celular, bem como a migração e a adesão célula-célula e célula-matriz. (Redesenhado de Alberts B, et al: *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed. New York: Garland Science; 2015.)

pelas células. A capacidade de uma célula de responder a uma molécula sinalizadora específica depende da expressão dos receptores que se ligam à molécula de sinalização com alta afinidade e especificidade. Os receptores estão localizados na membrana plasmática, no citosol e no núcleo (Fig. 3.2).

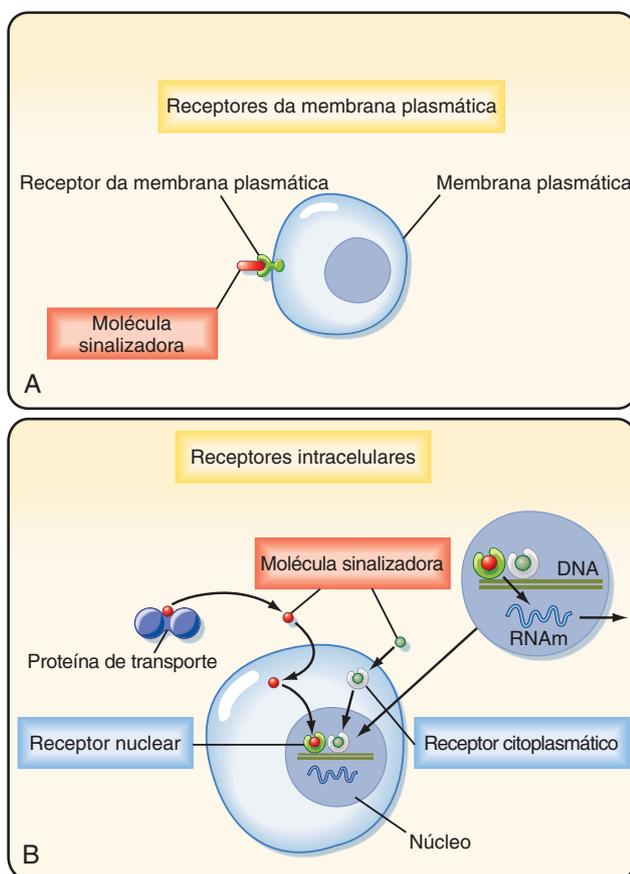
As moléculas de sinalização podem agir a distâncias curtas ou longas, e podem requerer contato célula-célula ou uma proximidade celular bastante estreita (Fig. 3.3). A **sinalização dependente de contato**, em que uma molécula sinalizadora ligada à membrana de uma célula se liga diretamente a um receptor na membrana plasmática de outra célula, é importante durante o crescimento, nas respostas imunes e no câncer (Fig. 3.3A). As moléculas que são liberadas e atuam localmente são chamadas **mensageiros parácrinos** (Fig. 3.3B) ou **autócrinos** (Fig. 3.3C). Os sinais parácrinos são liberados por um tipo celular e atuam em outro tipo de célula, e geralmente são captadas por células-alvo ou rapidamente degradados (em questão de minutos) por enzimas. Exemplificando, as células semelhantes às enterocromafins pre-

sentes no estômago secretam histamina, que estimula a produção de ácido pelas células parietais adjacentes (Cap. 27). A sinalização autócrina envolve a liberação de uma molécula que afeta a mesma célula ou outras células do mesmo tipo (p. ex., células cancerosas). Na **sinalização sináptica** (Fig. 3.3D), os neurônios transmitem sinais elétricos ao longo de seus axônios e liberam neurotransmissores nas sinapses, os quais afetam a função de outros neurônios ou células distantes do corpo celular neuronal. A estreita relação física existente entre o terminal nervoso e a célula-alvo garante que o neurotransmissor seja liberado a uma célula específica. Os detalhes sobre a sinalização sináptica são discutidos no Capítulo 6. Os sinais **endócrinos** são hormônios secretados no sangue e amplamente distribuídos pelo corpo (Fig. 3.3E). Os detalhes sobre a sinalização endócrina são discutidos no Capítulo 38.

Em adição à sinalização parácrina, autócrina, endócrina e sináptica, a comunicação célula-célula também se dá pela via das **junções comunicantes** formadas entre células adjacentes (Cap. 2). As junções comunicantes são junções especializadas que permitem que moléculas sinalizadoras intracelulares, em geral medindo até 1.200 D, se difundam do citoplasma de uma célula para o citoplasma de outra célula adjacente. A permeabilidade das junções comunicantes é regulada pela $[Ca^{2+}]$ citosólica, $[H^+]$, e monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), e pelo potencial de membrana. As junções comunicantes também permitem que as células seja eletricamente acopladas e isto é essencialmente importante para a atividade coordenada das células musculares lisas e cardíacas (Caps. 13 e 14).

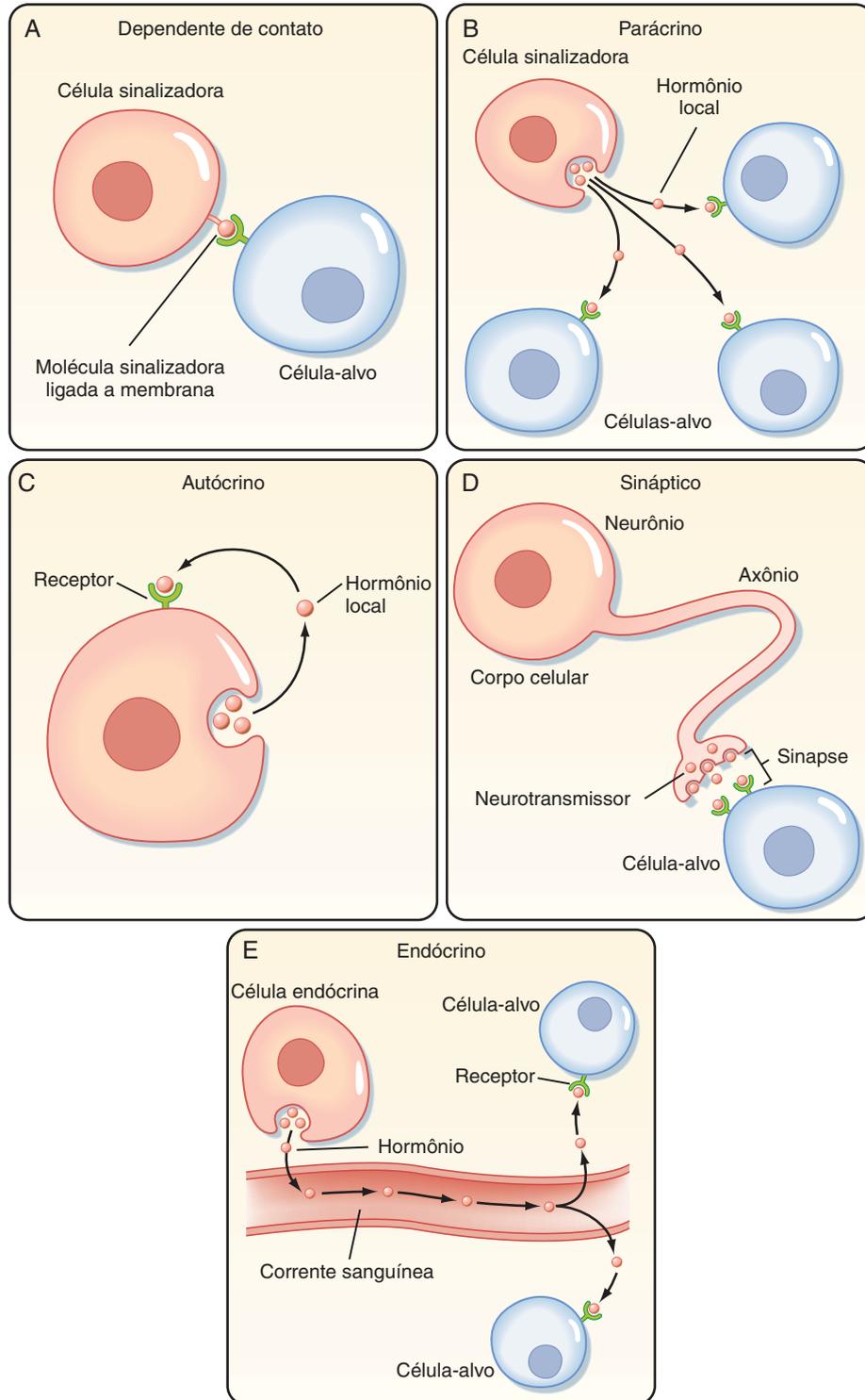
A velocidade de uma resposta a um sinal extracelular depende do mecanismo de liberação. Os sinais endócrinos são relativamente lentos (segundos a minutos) porque é necessário tempo para ocorrer a difusão e o sangue fluir para a célula-alvo. Por outro lado, a sinalização sináptica é extremamente rápida (milissegundos). Se a resposta envolver alterações na atividade de proteínas na célula, a resposta poderá ocorrer em milissegundos a segundos. Entretanto, se a resposta envolver alterações na expressão gênica e na síntese *de novo* de proteínas, a resposta poderá demorar horas para ocorrer, sendo que a resposta máxima poderá demorar dias. Exemplificando, o efeito estimulador da aldosterona sobre o transporte de sódio pelos rins demora dias para se desenvolver plenamente (Cap. 35).

A resposta a uma determinada molécula sinalizadora também depende da capacidade dessa molécula de alcançar uma determinada célula na expressão do receptor cognato (i. e., receptores que reconhecem um ligante ou molécula sinalizadora em particular com alto grau de especificidade), bem como de moléculas sinalizadoras citoplasmáticas que interagem com o receptor. Portanto, as moléculas de sinalização frequentemente produzem numerosos efeitos distintos que dependem do tipo celular. O neurotransmissor acetilcolina, por exemplo, estimula a contração da musculatura esquelética, mas diminui a força de contração no miocárdio. Isto ocorre porque as células musculares esqueléticas e as células cardíacas expressam diferentes receptores de acetilcolina.^a



• **Fig. 3.2** As moléculas sinalizadoras, em especial aquelas hidrofílicas e que não podem cruzar a membrana plasmática, ligam-se diretamente a seus receptores cognatos na membrana plasmática (A). Outras moléculas sinalizadoras—incluindo hormônios esteroides, tri-iodotironinas, ácido retinoico, e vitamina D—ligam-se a proteínas transportadoras no sangue e prontamente se difundem ao longo da membrana plasmática, onde se ligam aos receptores nucleares cognatos no citosol ou no núcleo. (B) Outras moléculas sinalizadoras, entre as quais o óxido nítrico, podem se difundir sem proteínas de transporte e atravessar a membrana para agir em alvos proteicos intracelulares (B). Ambas as classes de receptores, quando ligadas ao receptor, regulam a transcrição gênica. RNAm, RNA mensageiro. (Redesenhado de Alberts B, et al: *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed. New York: Garland Science; 2015.)

^aO receptor de acetilcolina presente no músculo esquelético é denominado *nicotínico* porque a nicotina pode mimetizar esta ação do neurotransmissor. Em contraste, o receptor de acetilcolina no miocárdio é denominado *muscarínico* porque este efeito é mimetizado pela muscarina, um alcaloide derivado do cogumelo *Amanita muscaria*.



• **Fig. 3.3** A comunicação célula-célula é mediada por cinco mecanismos básicos: dependente de contato **(A)**, parácrino **(B)**, autócrino **(C)**, sináptico **(D)** e endócrino **(E)**. Estes mecanismos são detalhados no texto. (Redesenhado de Alberts B, et al: *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed. NewYork: Garland Science; 2015.)

TABELA 3.1 Classes de Receptores de Membrana

Classe de Receptor	Ligante	Via de Transdução de Sinal/Alvo
Canais iônicos dependentes de ligante	Ligante Extracelular: GABA ACo (músculo) ATP Glutamato: NMDA Ligante intracelular: AMPC (olfato) GMPc (visão) IP3	Correntes de Membrana: Cl ⁻ Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺ Ca ⁺⁺ , Na ⁺ , K ⁺ Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺ K ⁺ Na ⁺ , K ⁺ Ca ⁺⁺
Receptores acoplados à proteína G	Neurotransmissores (ACo) Peptídeos (PTH, ocitocina) Odorantes Citocinas, lipídeos	Subunidades βγ ativam canais iônicos Subunidade α ativa enzimas: Ciclases geradoras de AMPC, GMPc, fosfolipases geradoras de IP3 e diacilglicerol, e fosfolipases geradoras de ácido araquidônico e seus metabólitos Proteínas G monoméricas
Receptores ligados a enzima	ANP TGF-β Insulina, EGF Interleucina-6, eritropoetina	Receptor guanilil ciclase Receptor serina/treonina quinase Receptor tirosina quinase Receptor associado à tirosina quinase
Receptores nucleares	Hormônios esteroides: Mineralocorticoides Glicocorticoides Andrógenos Estrógenos Progestinas Hormônios diversos: Iodotironinas Vitamina D Ácido retinoico Prostaglandinas	Ligam-se a sequências regulatórias no DNA e aumentam ou diminuem a transcrição gênica Ligam-se a sequências regulatórias no DNA e aumentam ou diminuem a transcrição gênica

ACo, acetilcolina; ANP, peptídeo natriurético atrial; ATP, trifosfato de adenosina; AMPC, monofosfato de adenosina cíclico; GMPc, monofosfato de guanosina cíclico; EGF, fator de crescimento epidérmico; GABA, ácido γ-aminobutírico; IP3, inositol 1,4,5 trifosfato; NMDA, *N*-metil-D-aspartato; PTH, paratormônio; TGF, fator transformador do crescimento.

Receptores

Todas as moléculas sinalizadoras se ligam a receptores específicos que atuam como transdutores de sinal, convertendo, assim, um evento de interação receptor-ligante em sinais intracelulares que afetam a função celular. Os receptores podem ser divididos em quatro classes básicas com base na estrutura e no mecanismo de ação: (1) **canais iônicos dependentes de ligante**, (2) **receptores acoplados à proteína G**, (3) **receptores ligados a enzimas**, e (4) **receptores nucleares** (Tabela 3.1; Figs. 3.4 e 3.5).

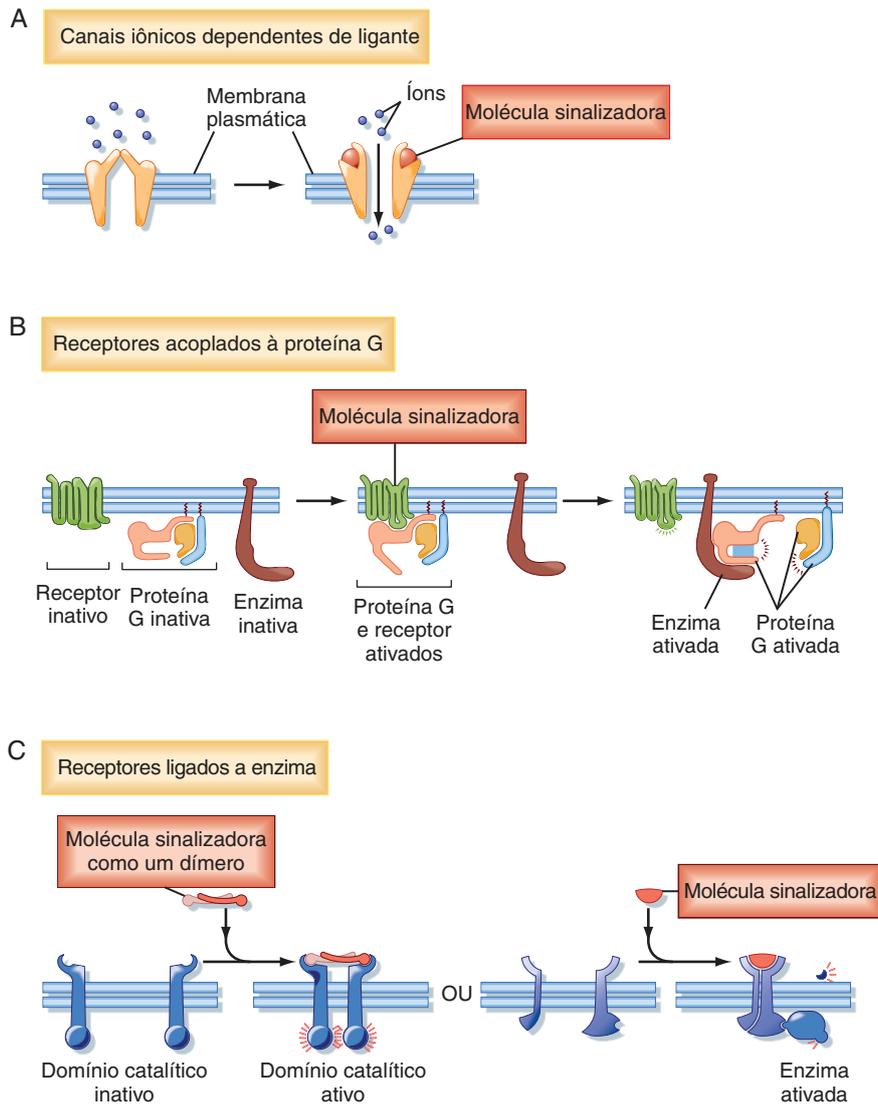
Os **canais iônicos dependentes de ligante** medeiam a sinalização sináptica direta e rápida entre células eletricamente excitáveis (Fig. 3.4A). Os neurotransmissores se ligam a receptores e abrem ou fecham canais iônicos, alterando, assim, a permeabilidade iônica da membrana plasmática e o potencial de membrana. Veja os exemplos e detalhes adicionais no Capítulo 6.

Os **receptores acoplados à proteína G** regulam a atividade de outras proteínas, como enzimas e canais iônicos (Fig. 3.4B). No exemplo mostrado na Fig. 3.4B, a interação entre o receptor e a proteína-alvo é mediada por proteínas G heterotriméricas constituídas pelas subunidades α, β e γ. A estimulação de proteínas G por receptores ligados à molécula sinalizadora ativa ou inibe

as proteínas-alvo mais adiante que regulam as vias de sinalização, quando a proteína-alvo é uma enzima, ou altera a permeabilidade iônica da membrana, quando a proteína-alvo é um canal iônico.

Os **receptores ligados a enzimas** funcionam como enzimas ou estão associados e regulam enzimas (Fig. 3.4C). A maioria dos receptores ligados a enzimas são proteínas quinases ou estão associados a proteínas quinases, e a ligação do ligante faz as quinases fosforilarem um subgrupo específico de proteínas em aminoácidos específicos, os quais então ativam ou inibem a atividade da proteína.

Pequenas moléculas hidrofóbicas, incluindo os hormônios esteroides, hormônios da tireoide, retinoides e vitamina D, cujas meias-vidas biológicas são longas (horas a dias) e que se difundem através da membrana plasmática, se ligam a **receptores nucleares ou citoplasmáticos** que, uma vez acoplados aos seus ligantes, translocam-se para o núcleo (Fig. 3.5). Alguns receptores nucleares, como aqueles que ligam cortisol e aldosterona, estão localizados no citosol e entram no núcleo após se ligarem ao hormônio, enquanto outros receptores, entre os quais o receptor de hormônio da tireoide, estão localizados no núcleo. Em ambos os casos, receptores inativos estão ligados a proteínas inibidoras e a ligação do hormônio resulta na dissociação do

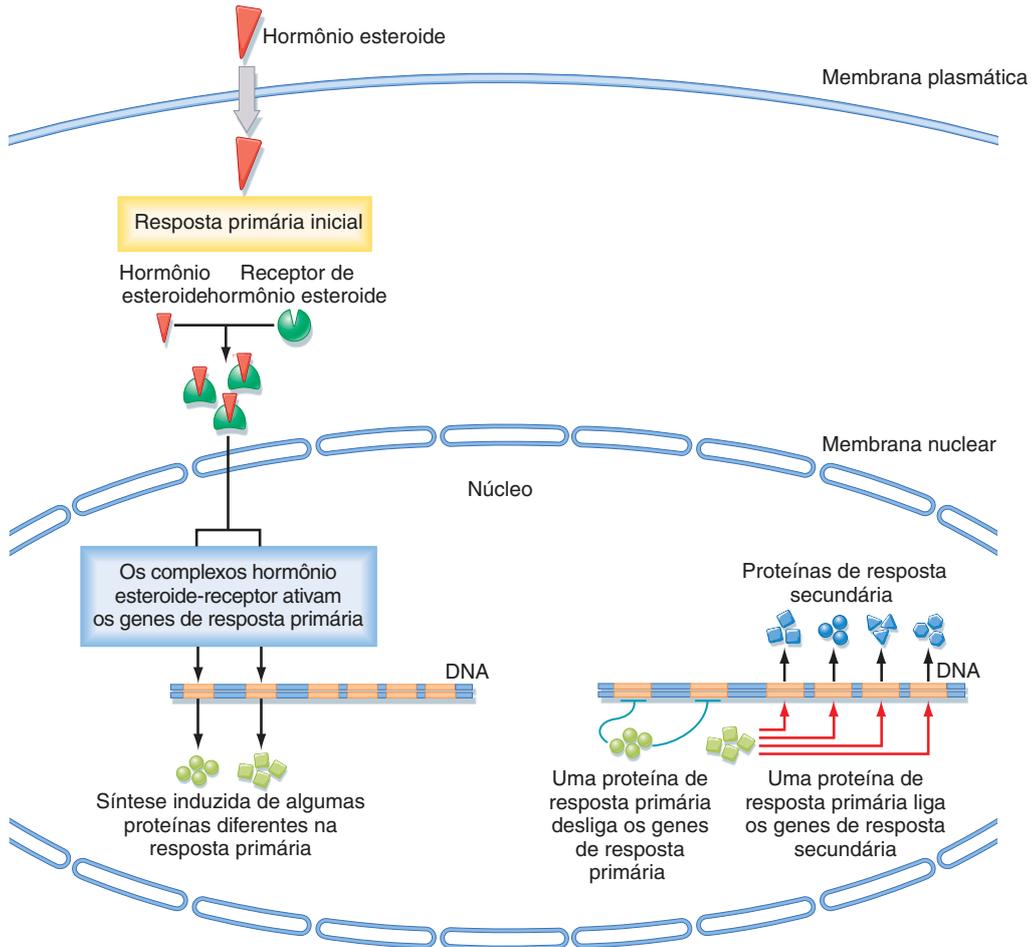


• **Fig. 3.4** Três das Quatro Classes de Receptores de Membrana Plasmática. Consulte detalhes no texto. (Redesenhado de Alberts B, et al: *Molecular Biology of the Cell*, 6th ed. New York: Garland Science; 2015.)

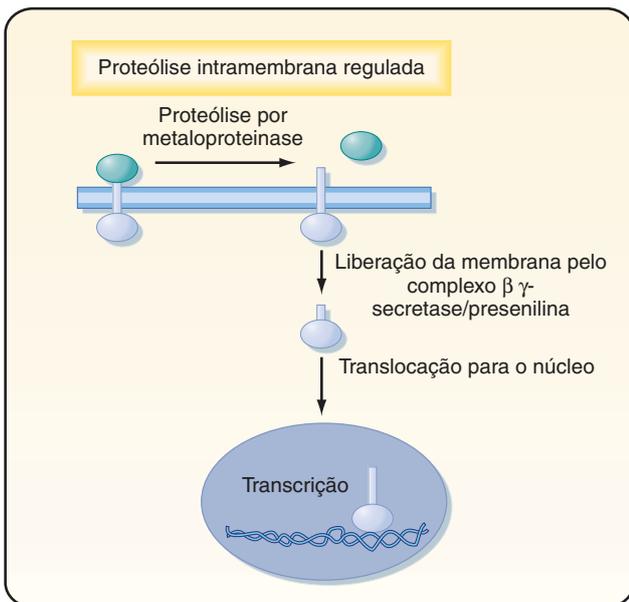
complexo inibitório. A ligação do hormônio faz o receptor se ligar a proteínas coativadoras que ativam a transcrição gênica. A ativação de genes específicos geralmente ocorre em duas etapas: uma resposta primária inicial (≈ 30 minutos), que ativa genes que estimulam outros genes a produzirem uma resposta secundária tardia (horas a dias) (Fig. 3.5). Cada hormônio deflagra uma resposta específica que é baseada na expressão celular do receptor cognato, bem como na expressão específica ao tipo celular de proteínas reguladoras de genes que interagem com o receptor ativado para regular a transcrição de um conjunto específico de genes (Cap. 38). Além dos receptores de esteroides que regulam a expressão gênica, as evidências também sugerem a existência de receptores de membrana e justamembrana de esteroide que seriam mediadores dos efeitos rápidos e não genômicos dos hormônios esteroides.

Algumas proteínas de membrana não se ajustam à definição clássica de receptores, mas atendem a uma função análoga à de

receptor, reconhecendo sinais extracelulares e transduzindo estes sinais em um mensageiro secundário intracelular dotado de efeito biológico. Na ativação por um ligante, por exemplo, algumas proteínas de membrana sofrem **proteólise intramembrana regulada (RIP)**, que produz um fragmento peptídico citosólico que entra no núcleo e regula a expressão gênica (Fig. 3.6). Nesta via de sinalização, a ligação de um ligante a um receptor existente na membrana plasmática leva à clivagem de ectodomínios, esta facilitada pelos membros da família da metaloproteínase-disintegrina, e produz um fragmento carboxiterminal que é o substrato da γ -secretase. A γ -secretase induz a RIP e, assim, causa a liberação de um domínio intracelular da proteína que entra no núcleo e regula a transcrição (Fig. 3.6). O exemplo mais característico de RIP é a proteína ligadora do elemento regulador de esteroide (SREBP), uma proteína transmembrana expressa na membrana do retículo endoplasmático. Quando os níveis celulares de colesterol estão baixos, a SREBP sofre RIP e



• **Fig. 3.5** Os Hormônios Esteróides Estimulam a Transcrição dos Genes de Resposta Inicial e dos Genes de Resposta Tardia. Veja detalhes no texto. (Redesenhado de Alberts B, et al: *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed. New York: Garland Science; 2015.)



• **Fig. 3.6** Proteólise Intramembrana Regulada. Veja detalhes no texto. (Redesenhado de Alberts B, et al: *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed. New York: Garland Science; 2015.)

o fragmento proteoliticamente clivado é translocado para dentro do núcleo, onde ativa transcricionalmente os genes promotores da biossíntese de colesterol.

Receptores e Vias Transdutoras de Sinal

Quando os hormônios se ligam aos receptores na membrana plasmática, são transmitidos sinais para as proteínas efetoras através das vias intracelulares de sinalização. Quando os hormônios se ligam a receptores nucleares ou citosólicos, transmitem sinais principalmente por meio da regulação da expressão gênica. As vias de sinalização podem amplificar e integrar sinais, mas também podem inibir e dessensibilizar sinais, diminuindo ou terminando a resposta, mesmo que o hormônio continue presente.

As moléculas de sinalização intracelular — também chamadas segundos mensageiros (o primeiro mensageiro do sinal é o ligante que se liga ao receptor) — incluem moléculas pequenas como AMPc, GMPc, Ca⁺⁺ e diacilglicerol. As vias de sinalização frequentemente incluem dúzias de pequenas moléculas que formam redes complexas dentro da célula (Fig. 3.7). Algumas proteínas que participam da via de sinalização intracelular transmitem o



NA CLÍNICA

A **doença de Alzheimer**, uma doença cerebral neurodegenerativa progressiva caracterizada pela formação de placas de amiloide, afeta cerca de 44 milhões de pessoas em todo o mundo. Na doença de Alzheimer, a proteólise intramembrana regulada do precursor da proteína β -amiloide (APP) causa o acúmulo da proteína β -amiloide ($A\beta$) e isto leva à formação das placas amiloides que contribuem para a patogênese da doença de Alzheimer. A APP é uma proteína transmembrana de tipo I (i. e., atravessa a membrana somente uma vez). Depois que o ectodomínio é clivado, sua proteólise sequencial por ação da β -secretase e da γ -secretase produz os peptídeos $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$, normalmente produzidos ao longo da vida e que se acumulam nos indivíduos com doença de Alzheimer. Mutações *missense* nas presenilinas, proteínas reguladoras da atividade de protease da γ -secretase, intensificam a produção de $A\beta_{42}$, que é mais hidrofóbica e propensa à agregação em fibrilas de amiloide do que a proteína $A\beta_{40}$, mais abundante.

sinal passando a mensagem diretamente a outra proteína (p. ex., por fosforilação de um alvo ou ligando-se e causando alteração alostérica). Estas proteínas de sinalização intracelular atuam como **interruptores moleculares reversíveis**: quando um sinal é recebido, essas proteínas mudam da forma inativa para a forma ativa, ou vice-versa, até que outra molécula sinalizadora reverta o processo. Este princípio de reversibilidade é central a numerosas vias de sinalização. Em muitos casos, a ativação é conseguida por meio da reversão da inibição: o receptor de hormônio da tireoide, por exemplo, permanece ligado a uma proteína inibitória na ausência de sinal.

Os complexos sinalizadores, compostos por várias proteínas que interagem fisicamente, aumentam a velocidade, a eficiência e a especificidade da sinalização. Muitas proteínas, em geral enzimas ou canais iônicos, transduzem o sinal em uma forma química diferente e, ao mesmo tempo, amplificam o sinal por meio da produção de grandes quantidades de moléculas sinalizadoras adicionais ou via ativação subsequente de numerosas proteínas sinalizadoras. Exemplificando, a adenilil ciclase, a enzima produtora de AMPc, transduz um sinal (ativação de proteínas G pelo receptor) e o amplifica por meio da geração de grandes quantidades de AMPc. Outros tipos de proteínas sinalizadoras são aquelas que integram vários sinais. Outras proteínas transportam o sinal de uma região da célula para outra: por exemplo, por translocação do citosol para o núcleo.

As células podem se ajustar rapidamente a sinais variáveis e conseguem responder de forma rápida e graduada a concentrações crescentes de hormônio. O efeito de uma molécula sinalizadora pode ter duração curta ou prolongada. As células também ajustam a sensibilidade a um sinal por **dessensibilização**, em que a exposição prolongada a um hormônio diminui a resposta da célula com o passar do tempo. A dessensibilização é um processo reversível que pode envolver redução do número de receptores expressos na membrana plasmática, inativação de receptores ou alterações nas proteínas sinalizadoras que medeiam o efeito subsequente dos receptores. A dessensibilização homóloga envolve diminuição da resposta somente à molécula sinalizadora que

causou essa resposta (p. ex., dependência e tolerância a opiáceo), enquanto a dessensibilização heteróloga ocorre quando um ligante dessensibiliza a resposta a outros ligantes.

A Tabela 3.1 resume as quatro classes gerais de receptores e fornece alguns exemplos de vias de transdução de sinal associadas a cada classe de receptor.

Vias de Transdução de Sinal de Canal Iônico Dependente de Ligante

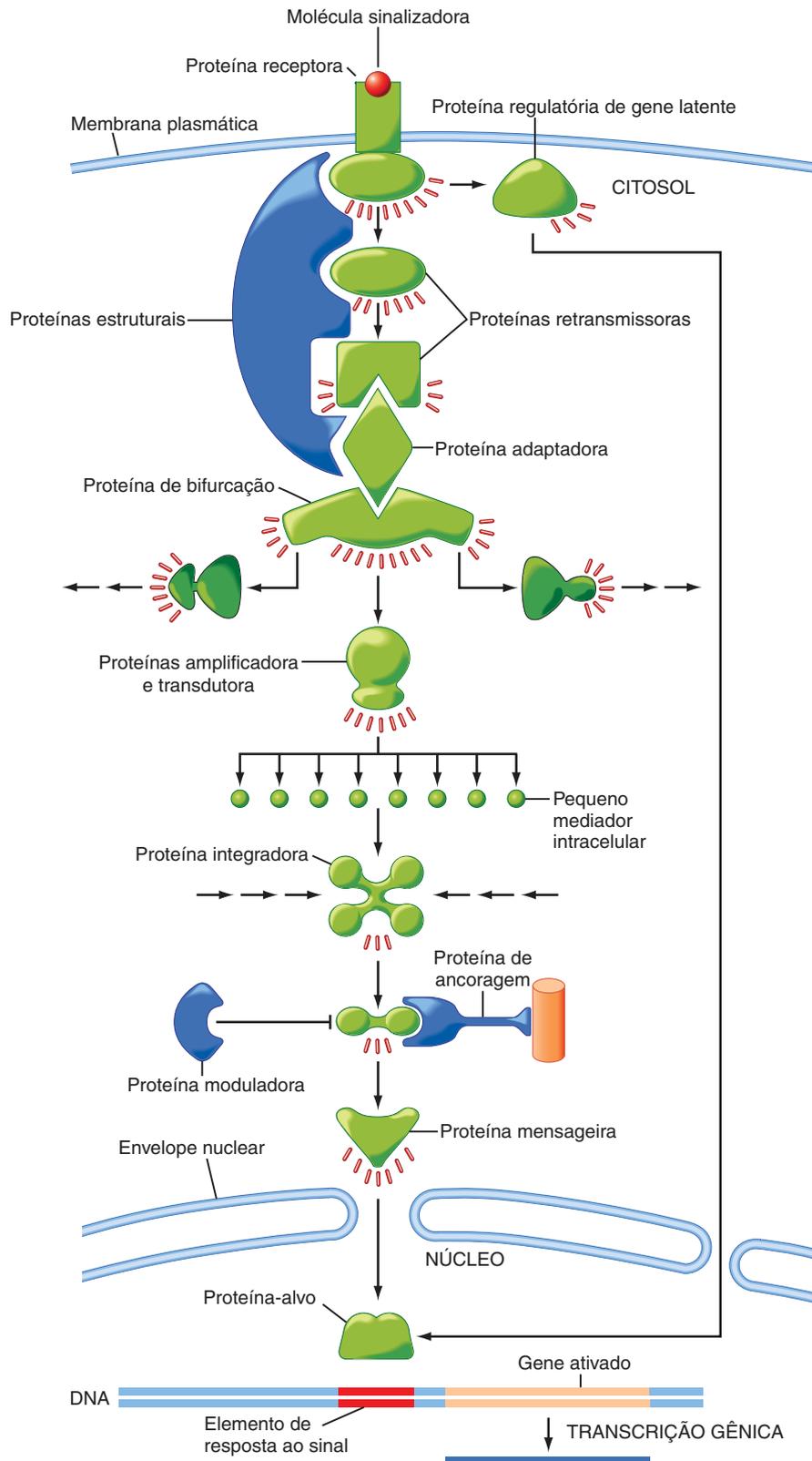
Esta classe de receptores transduz um sinal químico em sinal elétrico e este deflagra uma resposta. Tomemos como exemplo o receptor de rianodina localizado na membrana do retículo sarcoplasmático do músculo esquelético. Esse receptor é ativado por Ca^{++} , cafeína, trifosfato de adenosina (ATP) ou metabólitos do ácido araquidônico, e libera Ca^{++} no citosol, facilitando, assim, a contração muscular (Cap. 12). Nas sinapses glutamatérgicas em que altos níveis de atividade sináptica prévia tenham levado à despolarização parcial da membrana, a ativação do receptor de *N*-metil-D-aspartato pelo glutamato estimula o influxo de Ca^{++} , importante para a plasticidade sináptica.

Vias de Transdução de Sinal Acopladas à Proteína G

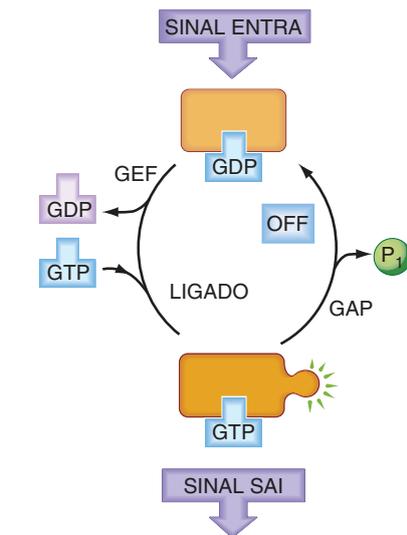
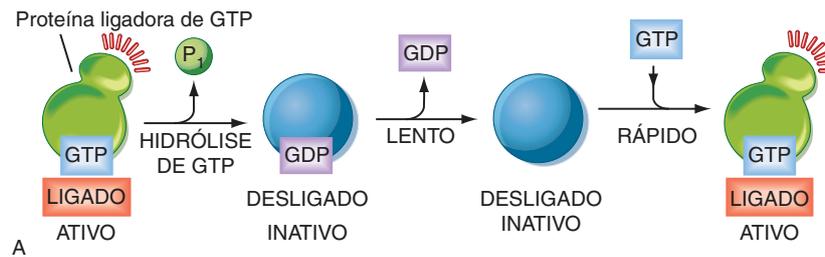
Existem duas classes de **proteínas ligadoras de GTP** (i. e., GTPases, assim nomeadas por sua capacidade de hidrolisar GTP em difosfato de guanosina [GDP] e um fosfato inorgânico): **proteínas G monoméricas**, de baixo peso molecular; e **proteínas G heterotriméricas**, compostas pelas subunidades α , β e γ . A ligação de GTP é ativadora, enquanto a hidrólise de GTP em GDP inativa as proteínas ligadoras de GTP (Fig. 3.8A). Todas as GTPases são controladas por proteínas reguladoras, incluindo as **proteínas ativadoras de GTPase**, que induzem hidrólise de GTP em GDP inativando a GTPase, os **fatores trocadores do nucleotídeo guanina (GEFs)**, que induzem a GTPase a liberar GDP e este é rapidamente substituído por GTP, ativando, assim, a GTPase (Fig. 3.8B).

As proteínas G monoméricas são compostas por uma proteína única de 20 a 40 kDa e podem estar ligadas à membrana devido à adição pós-translacional de lipídeos. As proteínas G monoméricas foram classificadas em cinco famílias (Ras, Rho, Rab, Ran e Arf), exercem papel central em muitas vias de receptores ligados a enzimas, e regulam a expressão gênica, a proliferação, diferenciação e sobrevivência celulares. As GTPases Rho regulam a organização citoesquelética de actina, a progressão do ciclo celular e a expressão gênica. As GTPases Rab regulam o transporte intravesicular e o tráfico de proteínas entre as organelas nas vias secretora e endocítica. As GTPases Ran regulam o transporte nucleocitoplasmático de RNA e proteínas. As GTPases Ras estão envolvidas em muitas vias de sinalização que controlam a divisão, a proliferação e a morte celulares. As GTPases Arf, assim como as GTPases Rab, regulam o transporte vesicular.

As proteínas G heterotriméricas se acoplam a mais de 1.000 receptores distintos e, assim, medeiam a resposta celular a um conjunto incrivelmente diversificado de moléculas de sinalização, entre as quais hormônios, neurotransmissores, peptídeos e



• **Fig. 3.7** Ilustração do Modo como os Sinais Intracelulares são Amplificados e Integrados. As vias de sinalização frequentemente incluem dúzias de proteínas e pequenas moléculas que formam redes complexas junto à célula. Algumas proteínas sinalizadoras transmitem o sinal passando a mensagem a outra proteína. Muitas proteínas amplificam o sinal produzindo grandes quantidades de moléculas sinalizadoras adicionais ou ativando um grande número de proteínas sinalizadoras subsequentes. Outras proteínas transportam o sinal de uma região da célula a outra. Veja detalhes no texto. (Redesenhado de Alberts B, et al: *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed. New York: Garland Science; 2015.)



B Sinalização pela proteína ligadora de GTP

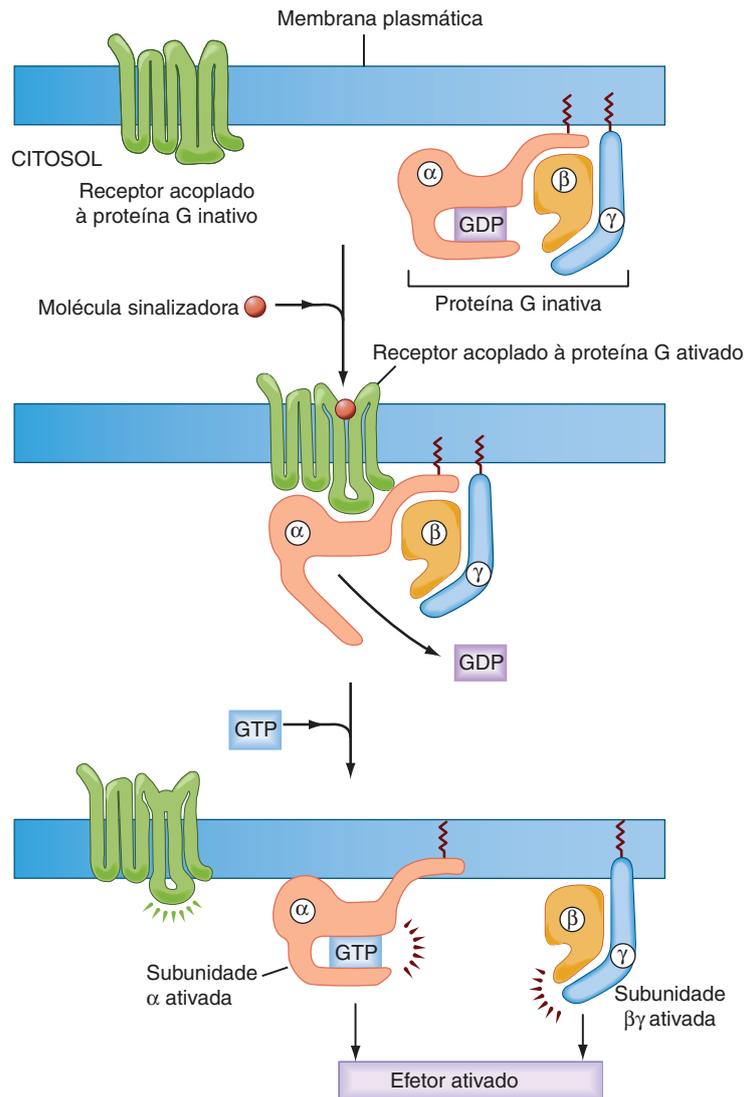
• **Fig. 3.8** Proteínas ligadoras de GTP. A ligação de GTP ativa enquanto a hidrólise do GTP em GDP inativa as proteínas ligadoras de GTP (A). Todas as GTPases são controladas por proteínas regulatórias, incluindo as proteínas ativadoras de GTPase (GAP), que induzem a hidrólise de GTP em GDP, inativando assim a GTPase, e os fatores trocadores do nucleotídeo guanina (GEF), os quais fazem a GTPase liberar GDP que, por sua vez, é rapidamente substituído por GTP com conseqüente ativação da GTPase (B). (Redesenhado de Kantrowitz ER, Lipscomb WN. *Escherichia coli* aspartate transcarbamoylase: the molecular basis for a concerted allosteric transition. *Trends Biochem Sci.* 1990;15:53-59.)

odorantes. Assim como as proteínas G monoméricas, elas podem estar ligadas à membrana devido à adição pós-translacional de lipídeos. Os complexos heterotriméricos são constituídos por três subunidades: α , β e γ . Existem 16 subunidades α , cinco subunidades β e 11 subunidades γ , as quais podem ser montadas em centenas de combinações distintas e, assim, interagir com um número diversificado de receptores e efetores. A montagem de subunidades e a associação com receptores e efetores dependem do tipo celular.

Uma visão geral da ativação da proteína G heterotrimérica é ilustrada na Figura 3.9. Na ausência de ligante, estas proteínas G são inativadas e formam um complexo heterotrimérico no qual o GDP se liga à subunidade α . A ligação de uma subunidade α a um receptor acoplado à proteína G induz uma alteração conformacional na proteína G, resultando em liberação de GDP e subsequente ligação do GTP à subunidade α . A ligação do GTP à subunidade α estimula a dissociação da subunidade α do complexo heterotrimérico e resulta na liberação da subunidade

α do dímero $\beta\gamma$, cada um dos quais capaz de interagir e regular efetores subsequentes, como a adenilil ciclase e as fosfolipases (Fig. 3.9). A ativação de efetores subsequentes pela subunidade α e pelo dímero $\beta\gamma$ termina quando a subunidade α hidrolisa o GTP ligado ao GDP e ao fosfato inorgânico (P_i). A subunidade α ligada ao GDP se associa ao dímero $\beta\gamma$ e encerra a ativação dos efetores.

Outra forma de atenuar ou terminar a sinalização via proteína G envolve a dessensibilização e remoção endocítica de receptores da membrana plasmática. A ligação do hormônio a um receptor acoplado à proteína G aumenta a capacidade das **quinases** de fosforilarem o domínio intracelular dos receptores acoplados à proteína G, o qual recruta as chamadas proteínas **β -arrestinas** para se ligarem ao receptor. As β -arrestinas inativam o receptor e promovem a sua remoção endocítica da membrana plasmática. A inativação dos receptores acoplados à proteína G pelo mecanismo quinase/ β -arrestina e endocitose de receptores é um importante mecanismo pelo qual as células modulam negativamente



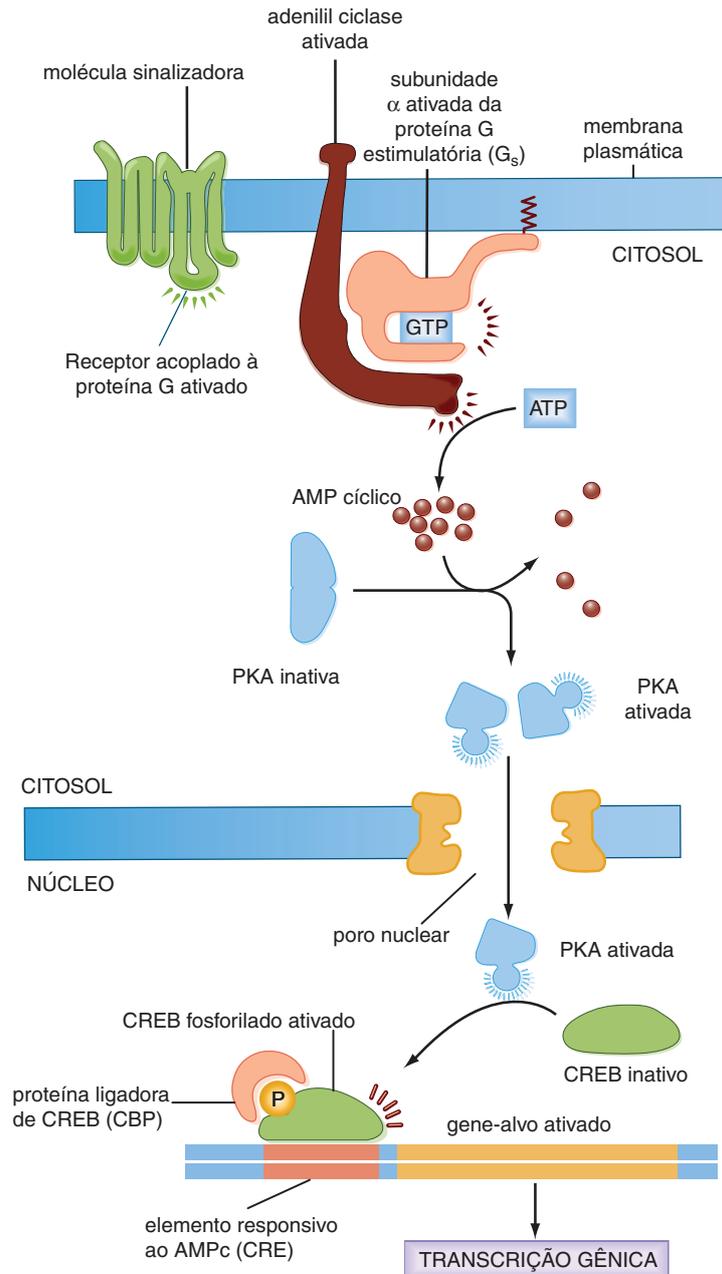
• **Fig. 3.9** Ativação de Receptor Acoplado à Proteína G e Ativação de Efetor. Na ausência de ligante, as proteínas G heterotriméricas estão no estado inativo porque o GDP permanece ligado à subunidade α . A ligação de uma molécula sinalizadora a um inativo receptor acoplado à proteína G induz uma alteração conformacional na proteína G que promove a liberação de GDP e a ligação subsequente do GTP à subunidade α . A ligação do GTP à subunidade α estimula a dissociação desta subunidade do complexo heterotrimérico e resulta em liberação da subunidade α do dímero $\beta\gamma$, cada um dos quais podendo interagir e regular os efetores subsequentes. (Redesenhado de Alberts B, et al: *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed. New York: Garland Science; 2015.)

(dessensibilizam) uma resposta durante a exposição prolongada a níveis elevados de hormônio. Um dos principais benefícios dos β -bloqueadores, quando administrados para a insuficiência cardíaca congestiva, é a reversão da dessensibilização crônica e a recuperação da responsividade adrenérgica.

As subunidades α da proteína G ativada se acoplam a uma variedade de proteínas efetoras, entre as quais a adenilil ciclase, as **fosfodiesterases** e as **fosfolipases** (A_2 , C e D). Um efetor subsequente das proteínas G heterotriméricas bastante comum é a adenilil ciclase, que facilita a conversão de ATP em AMPc (Fig. 3.10). Quando uma molécula sinalizadora se liga um receptor acoplado à proteína G composta por uma subunidade

α da classe α_s , a adenilil ciclase é ativada, o que leva ao aumento dos níveis de AMPc e, como resultado, à ativação da **proteína quinase A (PKA)**. Ao fosforilar resíduos específicos de serina e treonina em proteínas efetoras subsequentes, a PKA regula a atividade proteica. Em contraste, quando um ligante se liga a um receptor que interage com uma proteína G composta por uma subunidade α_i , a adenilil ciclase é inibida. Isto leva a quedas dos níveis de AMPc e, em consequência, à diminuição da atividade da PKA.

Algumas proteínas efetoras, como os canais iônicos regulados por comportas, também são reguladas diretamente pelo AMPc. O AMPc é degradado a AMP pelas fosfodiesterases de AMPc,



• **Fig. 3.10** Estimulação pelo Receptor Acoplado à Proteína G da Adenilil Ciclase, AMPc e Proteína Quinase A. A ligação de uma molécula sinalizadora a um receptor acoplado à proteína G medeia a estimulação por G_s da adenilil ciclase, que aumenta o AMPc citosólico e este, por sua vez, ativa a proteína quinase A (PKA). A PKA ativada fosforila algumas proteínas-alvo para deflagrar muitos efeitos. A PKA também entra no núcleo, onde fosforila o CREB (proteína ligadora do elemento de resposta ao monofosfato de adenosina cíclico [AMPc]). O CREB fosforilado recruta o coativador CBP, que estimula a transcrição gênica. (Redesenhado de Alberts B, et al: *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed. NewYork: Garland Science; 2015.)

que são inibidas pela cafeína e outras metilxantinas. Assim, ao interferir com um sinal constitutivo de “desligar”, a cafeína pode prolongar uma resposta celular mediada pelo AMPc e pela PKA. Por serem dirigidos a proteínas existentes, estes efeitos podem ser extremamente rápidos (p. ex., resposta da adrenalina). Em adição à sinalização citoplasmática, a subunidade catalítica da PKA pode entrar no núcleo celular e fosforilar e ativar o fator de

transcrição conhecido como **proteína ligadora do elemento de resposta ao AMPc (CREB)** (Fig. 3.10). A proteína fosfo-CREB aumenta a transcrição de muitos genes que, por sua vez, podem produzir um conjunto distinto de respostas com uma cinética significativamente mais lenta. Deste modo, o AMPc produz muitos efeitos celulares, inclusive efeitos diretos e indiretos mediados pela PKA.



NA CLÍNICA

A **toxina do cólera**, secretada pelo *Vibrio cholera*, catalisa a ribosilação de ADP da subunidade α_s da proteína G, a qual inibe a atividade de GTPase de α_s . Assim, a α_s permanece no estado ativado, ligada ao GTP, o que causa a ativação da adenilil ciclase e o aumento dos níveis de AMPc/PKA. No intestino, níveis altos de PKA aumentam a secreção de cloreto mediada pelo regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), com consequente diarreia secretória e perda extensiva de líquidos características da cólera. A ***Bordetella pertussis***, a bactéria causadora de coqueluche, secreta a toxina pertússica, cujo ADP ribosila a subunidade α_i . Neste caso, a ribosilação inativa α_i , diminuindo a inibição da adenilil ciclase e, assim, levando também a níveis aumentados de AMPc/PKA.

As proteínas G heterotriméricas também regulam a fototransdução. Nos bastonetes do olho, a absorção da luz pela rodopsina ativa a proteína G transducina que, via subunidade α_t , ativa a fosfodiesterase de GMPc. A ativação desta fosfodiesterase diminui a concentração de GMPc e, deste modo, fecha um canal catiônico ativado por GMPc. A alteração da atividade do canal de cátion modifica a voltagem da membrana. A extraordinária sensibilidade dos bastonetes à luz — os bastonetes conseguem detectar um único fóton luminoso — é devida à abundância de rodopsina nestas células e à amplificação do sinal (fóton) pela via de sinalização da proteína G/fosfodiesterase de GMPc/canal sensível ao GMPc (Cap. 8).

As proteínas G heterotriméricas também regulam as **fosfolipases**, uma família de enzimas que modulam diversas vias sinalizadoras. Os ligantes que ativam os receptores acoplados à subunidade α_q estimulam a fosfolipase C, uma enzima que converte fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato em inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) e diacilglicerol. O IP3 é um segundo mensageiro que se difunde para o retículo endoplasmático, onde ativa um canal de Ca^{++} ativado por ligante para liberar Ca^{++} no citosol enquanto o diacilglicerol ativa a proteína quinase C, que fosforila proteínas efetoras. Conforme já observado, o Ca^{++} e a proteína quinase C influenciam as proteínas efetoras, bem como outras vias sinalizadoras, a deflagrarem respostas.

A ligação do ligante aos receptores acoplados à proteína G também pode ativar a **fosfolipase A₂**, uma enzima que libera ácido araquidônico a partir dos fosfolipídeos da membrana. O **ácido araquidônico**, que também pode ser liberado a partir do diacilglicerol através de uma via indireta, pode ser liberado das células e, assim, regular as células adjacentes ou estimular a inflamação. Ele pode ainda ficar retido junto às células, onde é incorporado à membrana plasmática ou metabolizado no citosol para formar mensageiros secundários intracelulares que afetam a atividade de enzimas e canais iônicos. Em uma via, as **ciclo-oxigenases** citosólicas facilitam o metabolismo do ácido araquidônico em prostaglandinas, tromboxanos e prostacilinas. As prostaglandinas medeiam a agregação plaquetária, causam constrição das vias aéreas e induzem inflamação. Os tromboxanos também induzem agregação plaquetária e constrição de

vasos sanguíneos, enquanto a prostacilina inibe a agregação de plaquetas e causa dilatação dos vasos sanguíneos. Em uma segunda via de metabolismo do ácido araquidônico, a enzima 5-lipoxigenase inicia a conversão do ácido araquidônico em **leucotrienos**, que participam das respostas alérgicas e inflamatórias, incluindo aquelas que causam asma, artrite reumatoide e enteropatia inflamatória. A terceira via de metabolismo do ácido araquidônico é iniciada pela epoxigenase, uma enzima que facilita a geração de ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE) e ácido *cis*-epoxieicosatrienoico (*cis*-EET). HETE e *cis*-EET, bem como seus metabólitos, aumentam a liberação de Ca^{++} a partir do retículo endoplasmático, estimulam a proliferação celular e regulam a resposta inflamatória.

O Ca^{++} também é um mensageiro intracelular que deflagra efeitos celulares via proteínas ligadoras de Ca^{++} , mais notavelmente a **calmodulina** (CaM). Quando o Ca^{++} se liga à CaM, sua conformação é alterada e a modificação estrutural que ocorre na CaM lhe permite se ligar e regular outras proteínas sinalizadoras, incluindo a fosfodiesterase de AMPc, uma enzima que degrada AMPc em AMP, uma molécula inativa e incapaz de ativar a PKA. Por meio da ligação a **quinases dependentes da CaM**, a CaM também fosforila resíduos específicos de serina e treonina em muitas proteínas, entre as quais a quinase da cadeia leve da miosina, que facilita a contração do músculo liso (Cap. 14).

As Proteínas Fosfatases e Fosfodiesterases Cancelam a Ativação das Quinases de Nucleotídeo Cíclico

Existem duas maneiras de terminar um sinal iniciado pelo AMPc e pelo GMPc: a intensificação da degradação destes nucleotídeos cíclicos pelas fosfodiesterases e a defosforilação dos efetores pelas proteínas **fosfatases**. As fosfodiesterases facilitam a quebra de AMPc e GMPc em AMP e GMP, respectivamente, e são ativadas pela ativação pelo ligante dos receptores acoplados à proteína G. As fosfatases defosforilam as proteínas efetoras que foram fosforiladas por quinases como a PKA. O equilíbrio entre a fosforilação mediada por quinase e a defosforilação mediada por fosfatase permite a regulação rápida e extraordinária do estado fosforilado e, assim, da atividade das proteínas sinalizadoras.

Vias de Transdução de Sinal de Receptores Ligados a Enzimas

Há várias classes de receptores com atividade enzimática ou intimamente associados a proteínas dotadas de atividade enzimática. Quatro destas classes são discutidas a seguir, incluindo os receptores que medeiam as respostas celulares ao peptídeo natriurético atrial (ANP) e ao óxido nítrico (**receptores guanilil ciclase**); ao fator transformador do crescimento- β (TGF- β ; **receptores treonina/serina quinase**); ao EGF, fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) e insulina (**receptores tirosina quinase**); e às interleucinas (**receptores associados a tirosina quinase**).



NA CLÍNICA

Existem duas isoformas de **ciclo-oxigenase: COX-1** e **COX-2**. Uma vez ativada na célula endotelial, a COX-1 facilita a produção de prostacilinas, que podem inibir os coágulos sanguíneos (**trombina**). Em células musculares lisas vasculares e plaquetas, a COX-1 facilita a produção de tromboxano A_2 , que é pró-trombótico. Assim, a saúde cardiovascular depende em parte do equilíbrio entre prostacilinas e tromboxano A_2 , que são gerados por diferentes tipos celulares. Doses baixas de **ácido acetilsalicílico**, um **fármaco anti-inflamatório não esteroideal (AINE)**, diminuem a produção de tromboxano A_2 pelas plaquetas provocando pouco efeito colateral sobre a produção de prostaciclina endotelial. Desta forma, a aspirina em dose baixa é antitrombótica (i. e., minimiza os coágulos sanguíneos). A COX-2 é ativada por estímulos inflamatórios. Portanto, a capacidade dos AINEs (p. ex., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, indometacina) de suprimir a resposta inflamatória é devida à inibição da COX-2. Ambas, COX-1 e COX-2, facilitam a produção de prostanoídeos que protegem o estômago. Várias evidências sugerem que ambas, COX-1 e COX-2, devem ser inibidas para deflagrar dano ao trato gastrointestinal. Em consequência, os efeitos negativos dos AINEs sobre a mucosa gástrica (p. ex., incidência aumentada de sangramento gastrointestinal) são mais provavelmente decorrentes da inibição de COX-1 e COX-2 por estes inibidores não seletivos de COX.

Os inibidores seletivos de COX-2 (p. ex., celecoxibe, rofecoxibe) são bastante efetivos em inibir seletivamente a COX-2, sendo usados extensivamente para minimizar a resposta inflamatória. Considerando-se que os inibidores de COX-2 não produzem os efeitos negativos deflagrados pelos AINEs no trato gastrointestinal, seu uso aumentou drasticamente. Entretanto, em 2005, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) anunciou que os inibidores seletivos de COX-2, bem como os AINEs não seletivos, aumentam o risco de ataques cardíacos e acidentes vasculares encefálicos, e passou a exigir que os AINEs seletivos ou não para COX-2 exibissem um rótulo de aviso na embalagem do produto destacando o potencial de risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos e de acidente vascular encefálico. Por último, embora numerosas evidências tenham sugerido que os inibidores seletivos de COX-2 não causam sangramento gastrointestinal, em 2005, a FDA também exigiu que a indústria farmacêutica incluisse no rótulo de aviso dos fármacos seletivos para COX-2 um alerta sobre o potencial de risco aumentado de sangramento gastrointestinal. Em 2015, a FDA reforçou os alertas de que ambos os AINEs, seletivos e não seletivos para COX-2, aumentam o risco de ataques cardíacos e acidentes vasculares encefálicos.^b

^bVeja U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Strengthens Warning That Non-aspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Can Cause Heart Attacks or Strokes. <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>>; 2015. Acessado em 25/07/2016.

Receptores Guanilil Ciclase

O ANP se liga ao domínio extracelular do receptor guanilil ciclase da membrana plasmática e induz uma alteração conformacional que leva à dimerização do receptor e ativação da guanilil ciclase. A guanilil ciclase ativada metaboliza GTP em GMPc, que, por sua vez, ativa a **proteína quinase dependente do GMPc** e esta fos-



AO NÍVEL CELULAR

As GTPases Ras, que são proteínas G monoméricas, estão envolvidas em muitas vias de sinalização que controlam a divisão, proliferação e morte celulares. Muitas mutações nas proteínas que integram a via de sinalização Ras são oncogênicas (causadoras de câncer) ou inativam supressores tumorais. As mutações nos genes *Ras* que inibem a atividade da GTPase, bem como a superexpressão de proteínas Ras como resultado da ativação transcricional, levam a uma proliferação celular contínua, uma das principais etapas no desenvolvimento de câncer em muitos órgãos, como o pâncreas, cólon e pulmões. Além disso, as mutações e a superexpressão de GEFs, que facilitam a troca de GTP por GDP, e as proteínas ativadoras da GTPase, que aceleram a hidrólise de GTP, também podem ser oncogênicas (Fig. 3.8B).

forila proteínas especificamente nos resíduos de serina e treonina. Nos rins, o ANP inibe a reabsorção de sódio e água pelo ducto coletor (Cap. 35).

O óxido nítrico ativa um receptor guanilil ciclase solúvel que converte GTP em GMPc. O GMPc relaxa o músculo liso. Por aumentar as concentrações sanguíneas de óxido nítrico, que eleva o GMPc e assim relaxa o músculo liso nas artérias coronárias, a nitroglicerina é usada há muito tempo no tratamento da **angina pectoris** (i. e., dor torácica causada pelo fluxo sanguíneo inadequado para o miocárdio; Cap. 17).

Receptores Treonina/Serina Quinase

O receptor de TGF- β é uma treonina/serina quinase que contém duas subunidades. A ligação do TGF- β à subunidade do tipo II induz sua fosforilação em subunidade do tipo I em resíduos específicos de serina e treonina, a qual então fosforila outras proteínas efetoras subsequentes em resíduos de serina e treonina, deflagrando, assim, respostas celulares que incluem crescimento, diferenciação e apoptose celulares.

Receptores Tirosina Quinase

Existem duas classes de receptores tirosina quinase. Os receptores do fator de crescimento de nervo (NGF) são os exemplos típicos de uma dessas classes. A ligação do ligante a dois receptores do NGF facilita sua dimerização e, assim, permite que o domínio citoplasmático da tirosina quinase de cada monômero seja fosforilado e ative outro monômero. Depois que o monômero é ativado, os domínios citoplasmáticos podem recrutar GEFs, como a proteína ligada ao receptor de fator de crescimento-2, para a membrana plasmática, os quais então ativam as quinases Ras e quinases subsequentes reguladoras de programas de transcrição gênica importantes para a sobrevivência e proliferação celulares.

A ativação do receptor de insulina (que é tetramérico e composto por duas subunidades α e duas β) pela insulina é um exemplo de outro tipo de receptor tirosina quinase. A ligação da insulina às subunidades α produz uma alteração conformacional que facilita a interação entre os dois pares α e β . A ligação da insulina ao seu receptor causa autofosforilação de resíduos de tirosina nos domínios catalíticos das subunidades β e o receptor ativado, então, fosforila as proteínas citoplasmáticas para iniciar

seus efeitos celulares, incluindo a estimulação da absorção de glicose a partir do sangue no músculo esquelético e no tecido adiposo.

Receptores Associados à Tirosina Quinase

Os receptores associados à tirosina quinase não têm atividade intrínseca de quinase, mas estão associados a proteínas dotadas de atividade de tirosina quinase, entre as quais as tirosinas quinases da família Src e da família Janus. Os receptores desta classe se ligam a várias citocinas, incluindo a interleucina-6, uma citocina pró-inflamatória necessária à resistência contra infecções bacterianas, e a eritropoetina, que estimula a produção de hemácias. As subunidades do receptor associado à tirosina quinase são montadas em homodímeros ($\alpha\alpha$), heterodímeros ($\alpha\beta$) ou heterotrímeros ($\alpha\beta\gamma$) no momento da ligação com o ligante. A montagem das subunidades intensifica a ligação de tirosinas quinases e isto induz a atividade de quinase, fosforilando, assim, resíduos de tirosina nas quinases, bem como no receptor. A maioria dos fatores de crescimento polipeptídicos se liga a receptores associados à tirosina quinase.

Regulação da Expressão Gênica por Vias de Transdução de Sinal

Os esteroides e hormônios da tireoide, o AMPc e o receptor tirosina quinase são fatores de transcrição que regulam a expressão gênica e assim participam das vias de transdução de sinal. Esta seção discute a regulação da expressão gênica por esteroides e hormônios tireoidianos, AMPc e receptor tirosina quinase.

Vias de Transdução de Sinal de Receptor Nuclear

A família de receptores nucleares inclui mais de 30 genes e foi dividida em duas subfamílias com base na sua estrutura e mecanismo de ação: (1) receptores de hormônio esteroide; e (2) receptores ligadores de ácido retinoico, hormônio da tireoide (iodotironinas) e vitamina D. Quando os ligantes se ligam a estes receptores, o complexo ligante-receptor ativa fatores de transcrição que se ligam ao DNA e regulam a expressão gênica (Figs. 3.2B, 3.5 e 3.7).

A localização dos receptores nucleares varia. Os receptores de glicocorticoide e mineralocorticoide estão localizados no citoplasma, onde interagem com as chaperonas (i. e., proteínas de choque térmico; Fig. 3.2B). A ligação do hormônio a estes receptores resulta em uma alteração conformacional que faz as chaperonas se dissociarem do receptor, revelando, assim, um *motif* de localização nuclear que facilita a translocação do complexo receptor-hormônio ao núcleo. Os receptores de estrogênio e progesterona estão localizados primariamente no núcleo, enquan-

to os receptores de hormônio da tireoide e ácido retinoico estão localizados no núcleo e ligados ao DNA.

Ao serem ativados pela ligação de um hormônio, os receptores nucleares se ligam a sequências de DNA específicas nas regiões regulatórias de genes responsivos chamadas de **elementos de resposta a hormônio**. A ligação do complexo ligante-receptor ao DNA produz uma alteração conformacional no DNA que inicia a transcrição. Os receptores nucleares também regulam a expressão gênica atuando como repressores transcricionais. Exemplificando, os glicocorticoides inibem a **proteína ativadora da transcrição-1 (AP-1)** e o **fator nuclear κ B**, que estimula a expressão dos genes causadores de inflamação. Através deste mecanismo, os glicocorticoides minimizam a inflamação.

As Vias de Transdução de Sinal de Superfície Celular Controlam a Expressão Gênica

Conforme observado, o AMPc é um segundo mensageiro importante. Além de sua importância na ativação da PKA, que fosforila resíduos específicos de serina e treonina nas proteínas, o AMPc estimula a transcrição de muitos genes, incluindo aqueles que codificam hormônios, entre os quais somatostatina, glucagon e polipeptídeo vasoativo intestinal (Fig. 3.10). Muitos genes ativados pelo AMPc têm um **elemento de resposta ao AMPc (CRE)** em seu DNA. As elevações de AMPc estimulam a PKA, que, além de atuar no citoplasma, também pode se translocar para o núcleo, onde fosforila o **CREB** e assim aumenta sua afinidade pela **proteína ligadora de CREB (CBP)**. O complexo CREB-CBP ativa a transcrição. A resposta é terminada quando a PKA fosforila uma fosfatase que defosforila o CREB (Fig. 3.10).

Numerosos fatores de crescimento, entre os quais EGF, PDGF, NGF e insulina, se ligam e ativam receptores ligados a enzimas dotados de atividade de tirosina quinase. A ativação de tirosinas quinases inicia uma cascata de eventos que aumenta a atividade da pequena proteína Ras ligadora de GTP, que, em uma série de etapas e proteínas intermediárias, fosforila a **proteína quinase ativada por mitógeno**. Esta então se transloca para o núcleo e estimula a transcrição dos genes que estimulam o crescimento celular.

Os receptores associados à tirosina quinase, conforme já notado, são ativados por uma variedade de hormônios, como as citocinas, o hormônio do crescimento e o interferon. Embora estes receptores não tenham atividade de tirosina quinase, estão associados à **família de proteínas Janus**, que exibem atividade de tirosina quinase. Uma vez ativados, os receptores de hormônios associados à tirosina quinase ativam a proteína da família Janus que, então, fosforila fatores de transcrição latentes chamados de **transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs)**. Quando fosforilados nos resíduos de tirosina, os STATs dimerizam e entram no núcleo, onde regulam a transcrição.

Pontos-Chave

1. A função celular é estreitamente coordenada e integrada por sinais químicos externos, incluindo hormônios, neurotransmissores, fatores de crescimento, odorantes e produtos do metabolismo celular que servem de mensageiros

químicos e promovem a comunicação célula-célula. Os sinais químicos e físicos interagem com receptores localizados na membrana plasmática, citoplasma e núcleo. A interação destes sinais com os receptores inicia uma cascata

de eventos que medeia a resposta a cada estímulo. Estas vias garantem que a resposta celular aos sinais externos seja específica, amplificada, estreitamente regulada e coordenada.

2. Existem duas classes de proteínas ligadoras de GTP: proteínas G monoméricas e proteínas G heterotriméricas, compostas por subunidades α , β e γ . As proteínas G monoméricas regulam a organização do citoesqueleto de actina, a progressão do ciclo celular, o transporte vesicular intracelular e a expressão gênica. As proteínas G heterotriméricas regulam os canais iônicos, a adenilil ciclase e a via de sinalização do AMPc-PKA, fosfodiesterases (que também regulam vias de sinalização de AMPc e GMPc), e

fosfolipases, as quais regulam a produção de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos.

3. Existem quatro subtipos de receptores ligados a enzima que medeiam a resposta celular a uma ampla variedade de sinais, incluindo ANP, óxido nítrico, TGF- β , PDGF, insulina e interleucinas.
4. Existem dois tipos de receptores nucleares: (1) um tipo que, na ausência de ligante, está localizado no citoplasma e, quando ligado ao ligante, transloca-se para o núcleo; e (2) outro tipo que reside de modo permanente no núcleo. Ambas as classes de receptores regulam a transcrição gênica.

Leituras Adicionais

Artigos de Periódicos

- Cheung E, Kraus WL. Genomic analyses of hormone signaling and gene regulation. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:191-218.
- Huang P, Chandra V, Rastinejad F. Structural overview of the nuclear receptor superfamily: insights into physiology and therapeutics. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:247-272.
- Levin ER. Extranuclear steroid receptors are essential for steroid hormone actions. *Annu Rev Med.* 2015;66:271-280.
- Riccardi D, Kemp P. The calcium-sensing receptor beyond extracellular calcium homeostasis: conception, development, adult physiology, and disease. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:271-297.
- Wu H. Higher-order assemblies in a new paradigm of signal transduction. *Cell.* 2013;153:287-292.

Capítulos de Livros

- Cantley L. Signal transduction. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. *Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier; 2016:[Chapter 3].
- Caplan MJ. Functional organization of the cell. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. *Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier; 2016:[Chapter 2].
- Heald R. Cell signaling. In: Alberts B, Johnson A, Lewis J, eds. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science; 2015:[Chapter 15].
- Igarashi P. Regulation of gene expression. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. *Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier; 2016:[Chapter 4].

BERNE & LEVY7^a Edição

FISIOLOGIA

Bruce M. Koeppen, MD, PhD, and Bruce A. Stanton, PhD

Uma base científica sólida para uma compreensão profunda da fisiologia

O livro-texto de Fisiologia de Berne & Levy tem sido respeitado por sua abordagem cientificamente rigorosa — que leva a uma compreensão profunda dos processos dinâmicos do corpo. A tão esperada sétima edição continua com a **abordagem integrada de biofísica e neurofisiologia, com observações experimentais chaves e seus exemplos**, e um **design colorido**, sendo um livro ideal para a compreensão adequada desta área complexa.

- **Uma abordagem lógica e intuitiva baseada nos sistemas de órgãos** descreve claramente todos os mecanismos que controlam e regulam a função corporal.
- **Mais quadros “Na clínica” e “Ao nível celular”** ajudam os leitores a melhor entender e aplicar o que aprenderam.
- **A nova abordagem** inclui discussões ampliadas sobre a microbiota intestinal e pulmonar; o sistema límbico; o hipotálamo e o controle da ingestão de alimentos; curvas das funções cardíaca e vascular durante o exercício; novos aspectos da absorção de lipídeos; consequências gastrointestinais e metabólicas da cirurgia bariátrica; papel das células linfóides inatas na defesa do sistema respiratório; mecanismos moleculares na contração muscular normal e patológica; alterações do pulso arterial com a idade e índice tornozelo-braquial; regulação da barreira hematoencefálica e fluxo sanguíneo cerebral; regulação do ânion fosfato; e mecanismo de ação dos hormônios da tireoide.
- **Cada capítulo começa com uma lista totalmente nova de perguntas e termina com conceitos-chave abordados nesse capítulo.**
- Escrito por especialistas com **formação científica e médica.**

A MANEIRA INTELIGENTE DE ESTUDAR

Este livro tem conteúdo extra e gratuito no site www.evolution.com.br. Registre o código que está no verso da capa, dentro deste livro e conheça uma nova maneira de aprender:

- visualize o banco de imagens do livro para uso em seus estudos;
- acesse os vídeos de procedimentos.

A aquisição desta obra habilita o acesso ao site www.evolution.com.br até o lançamento da próxima edição em português, ou até que esta edição em português não esteja mais disponível para venda pela Elsevier, o que ocorrer primeiro.

Classificação de Arquivo Recomendada

Fisiologia

ISBN 978-85-352-8913-8



9 788535 289138