LGN5809- Genética Molecular

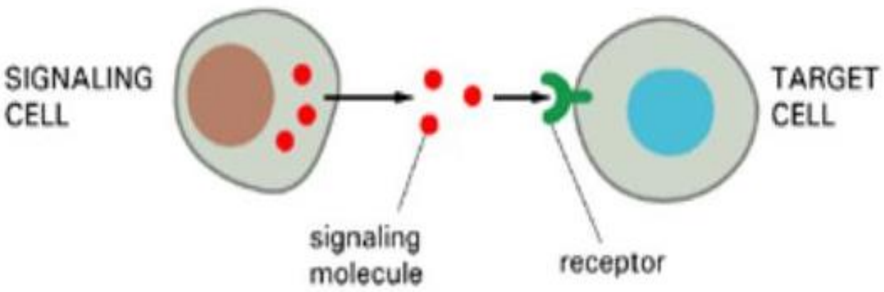
SINALIZAÇÃO CELULAR

Maria Carolina Quecine
Departamento de Genética
mquecine@usp.br

SUMÁRIO

- Sinalização Celular;
- Sistema dois componentes em procariotos;
- Sistema HK – RR;
- Diversidade de sinalização em eucariotos ;
- Hormônios e a sinalização em eucariotos pluricelulares ;
- Proteínas G em eucariotos
- Próxima aula.

FATO...AS CÉLULAS RECEBEM E EMITEM INFORMAÇÃO



- Movimento, apoptose, defesa!
- Proliferação
- Sobrevivência
- Diferenciação

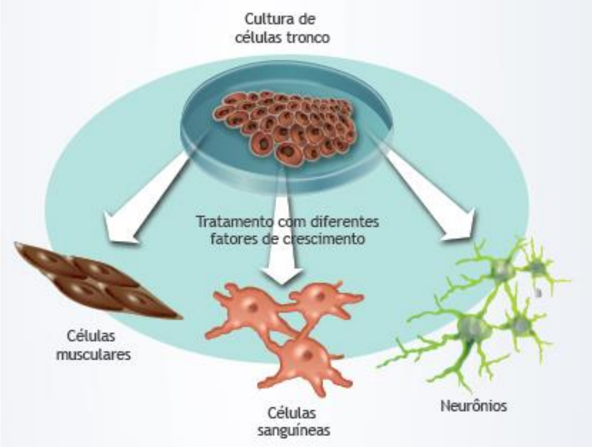
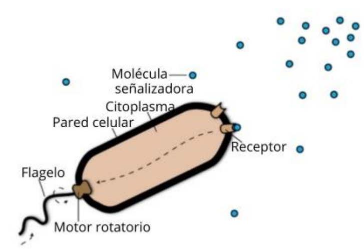
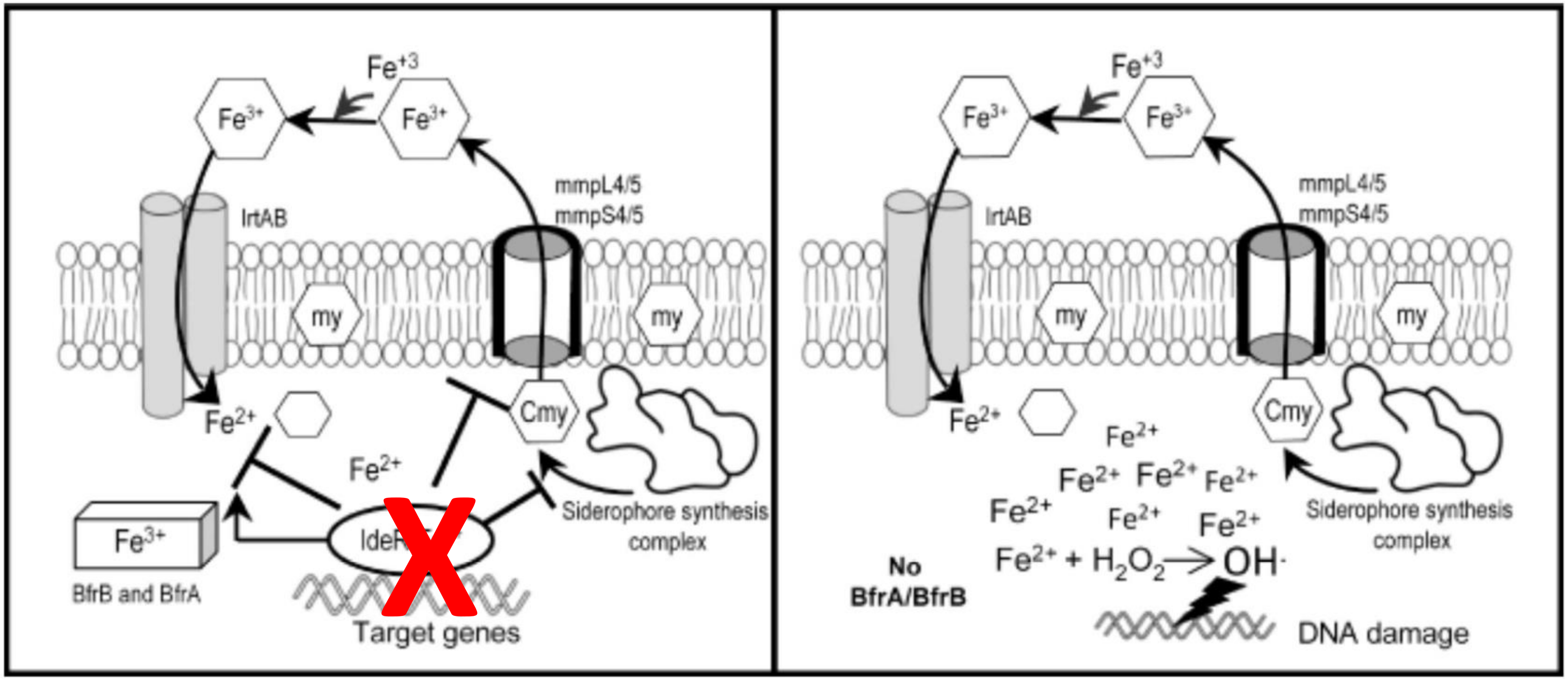


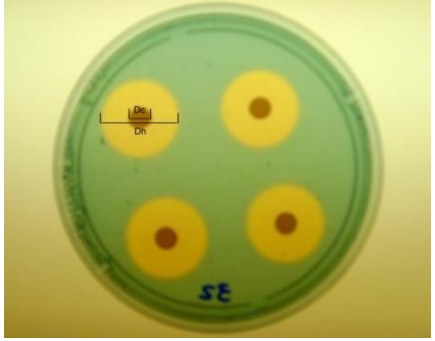
Figura 1. Sintomas observados em folhas de couve chinesa inoculadas com *Pseudomonas viridiflava*



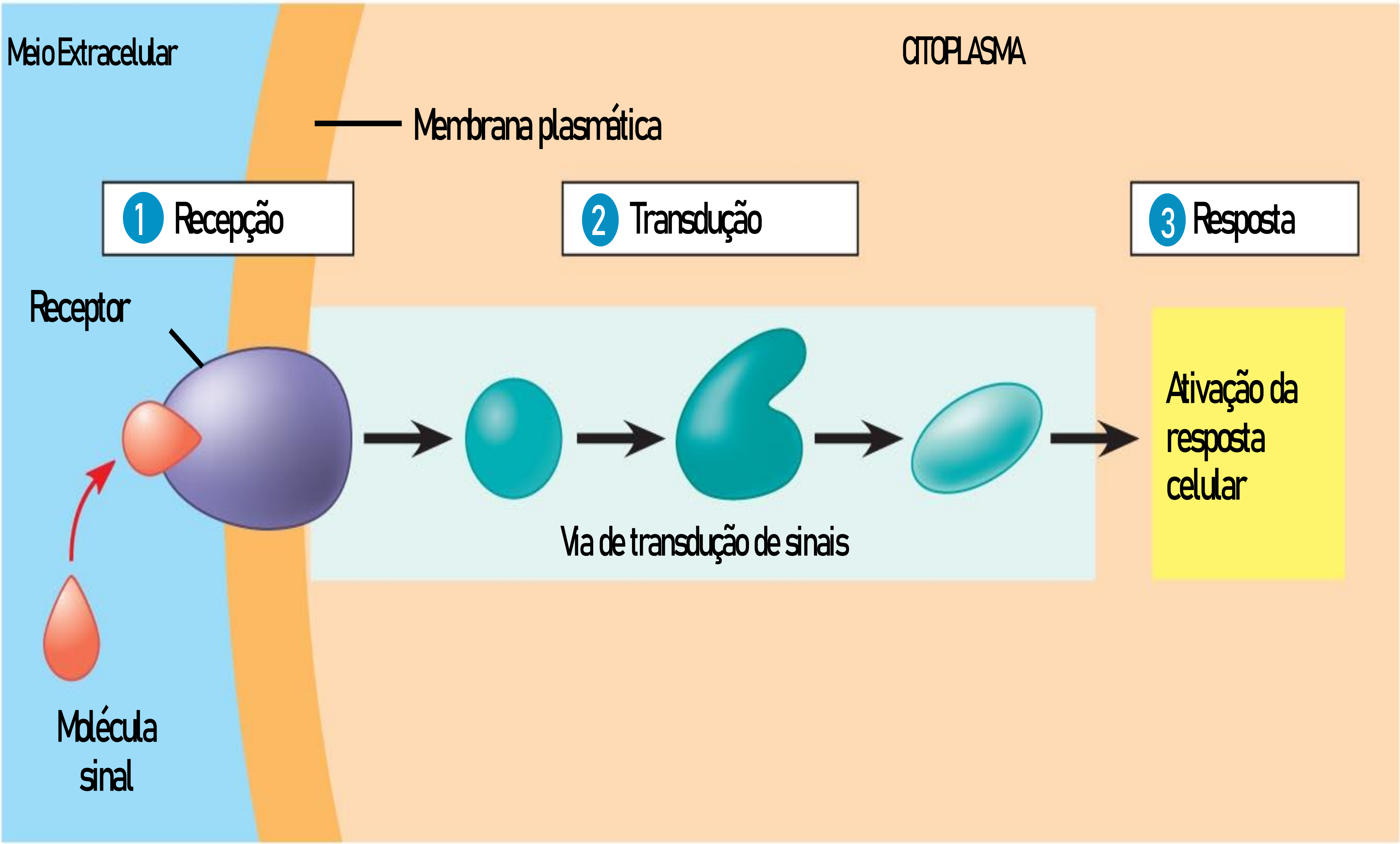
MUITO COMPLEXO…UM SINAL…MAIS DE UMA RESPOSTA



Aumento de Fe+2- inibe expressão de sideróforos e desencadeia sistema de detoxicação!

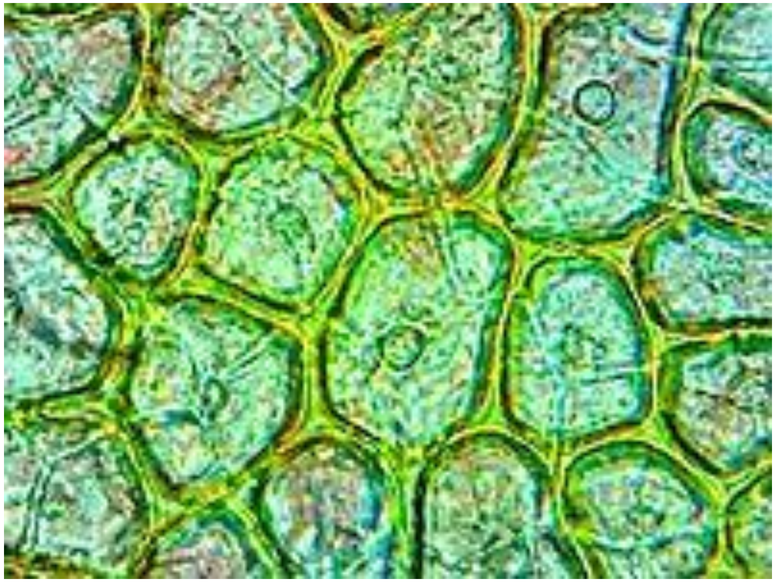


TRÊS ESTÁGIOS FAZEM PARTE DA SINALIZAÇÃO



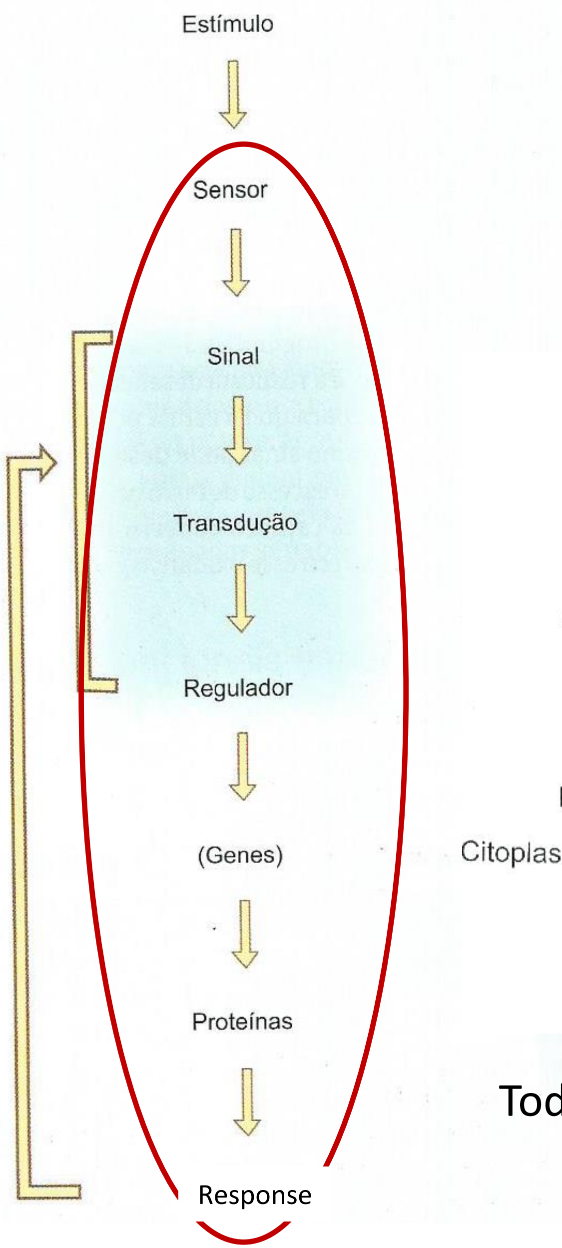
DEPENDE DO ORGANISMO

Unicelular
Procarioto x Eucarioto

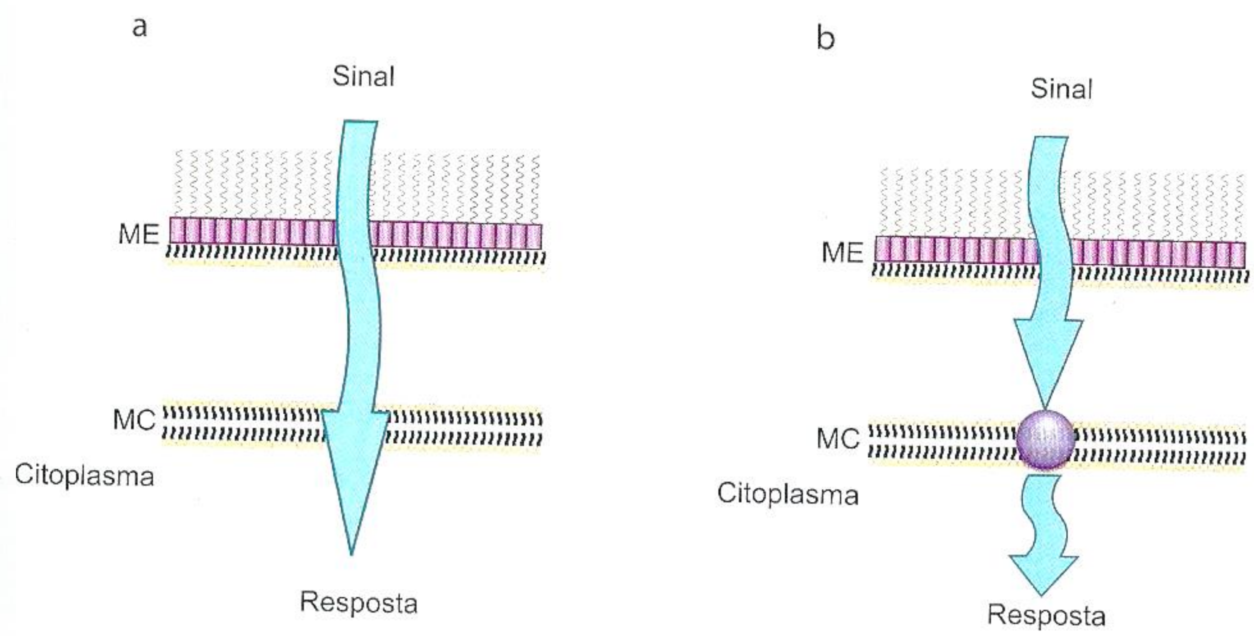


Pluricelular

SINAL – TRANSDUÇÃO - RESPOSTA

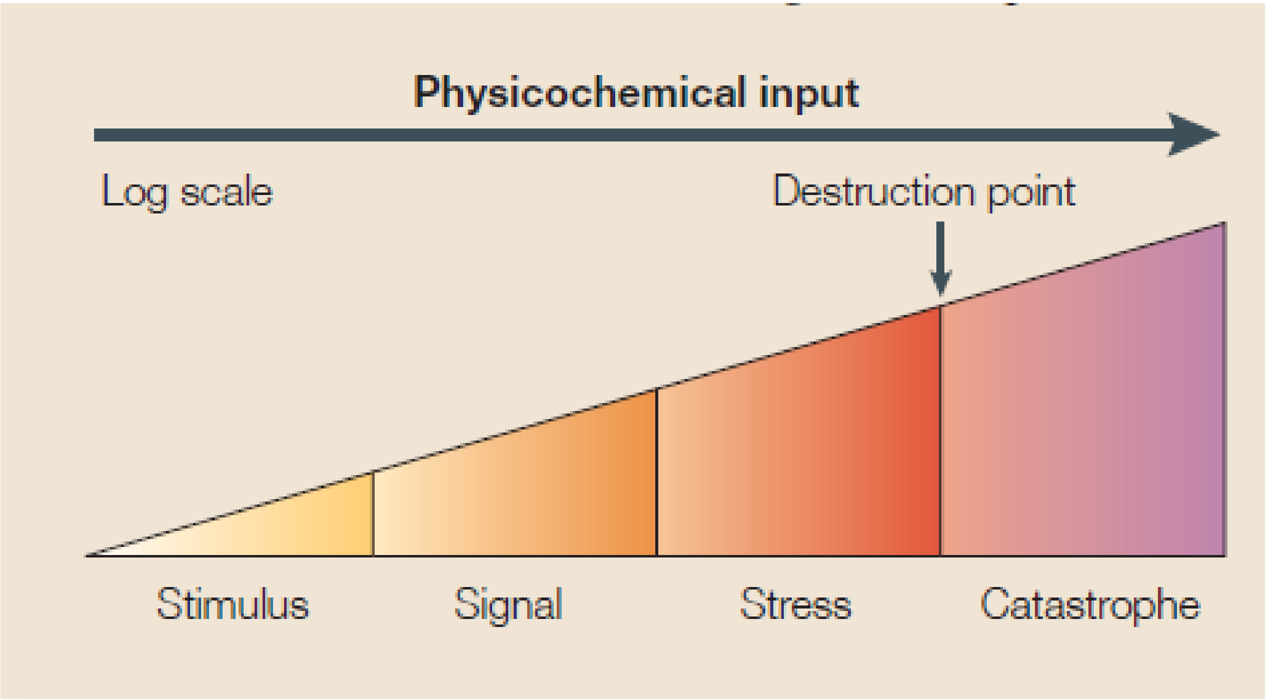


Muitas vezes o sensor pode ser outro agente químico não necessários para seu próprio estimulo



Todo o sinal é reconhecido pela célula alterando a conformação proteica

ESTÍMULO X SINAL



Temperatura é um estímulo, mas o sinal é a proteína desnaturada

Alguns sinais podem funcionar com autoindutores de circuitos!

TRANSDUÇÃO DE SINAL, DEFINIÇÃO ...

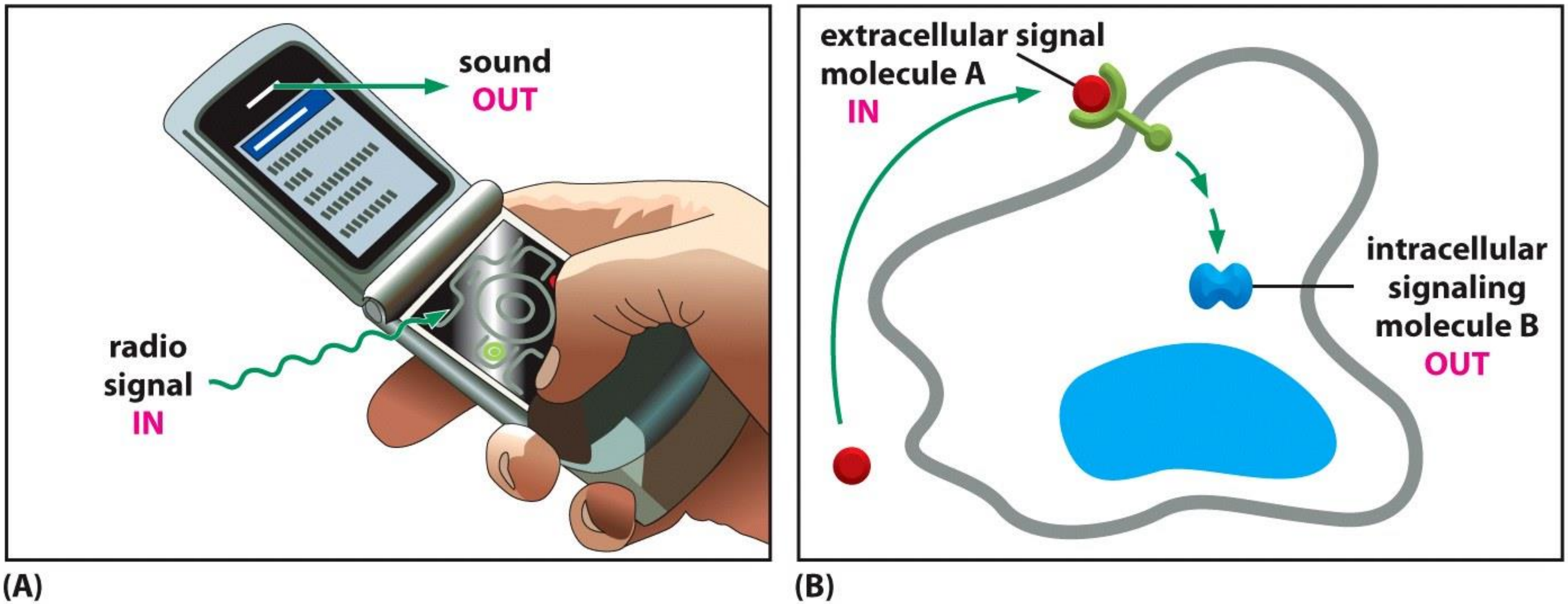
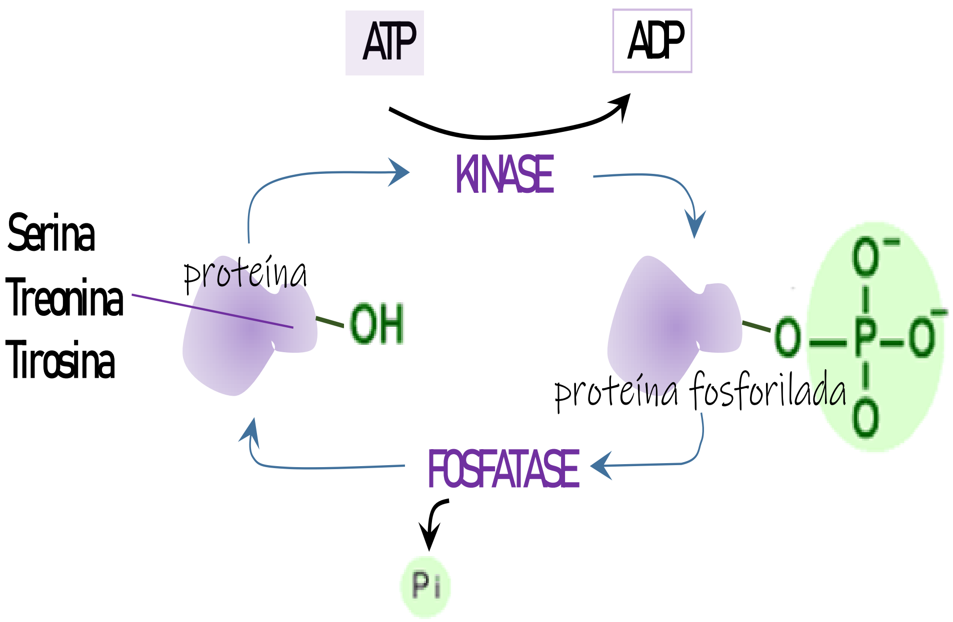
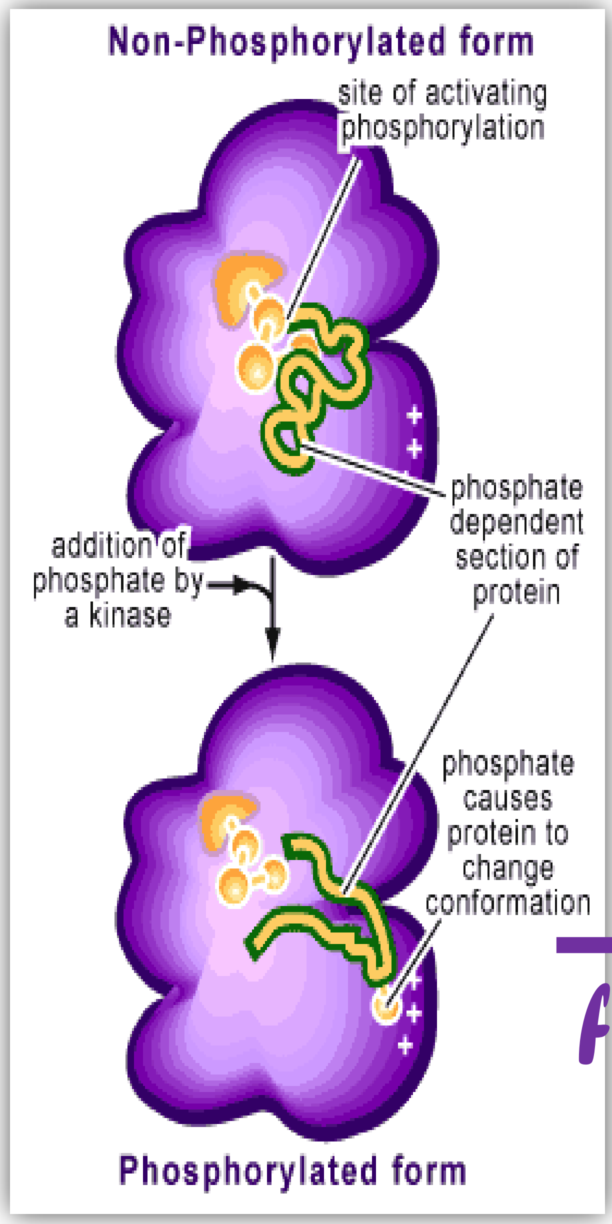


Figure 16-2 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

A conversão de um sinal em outro sinal!

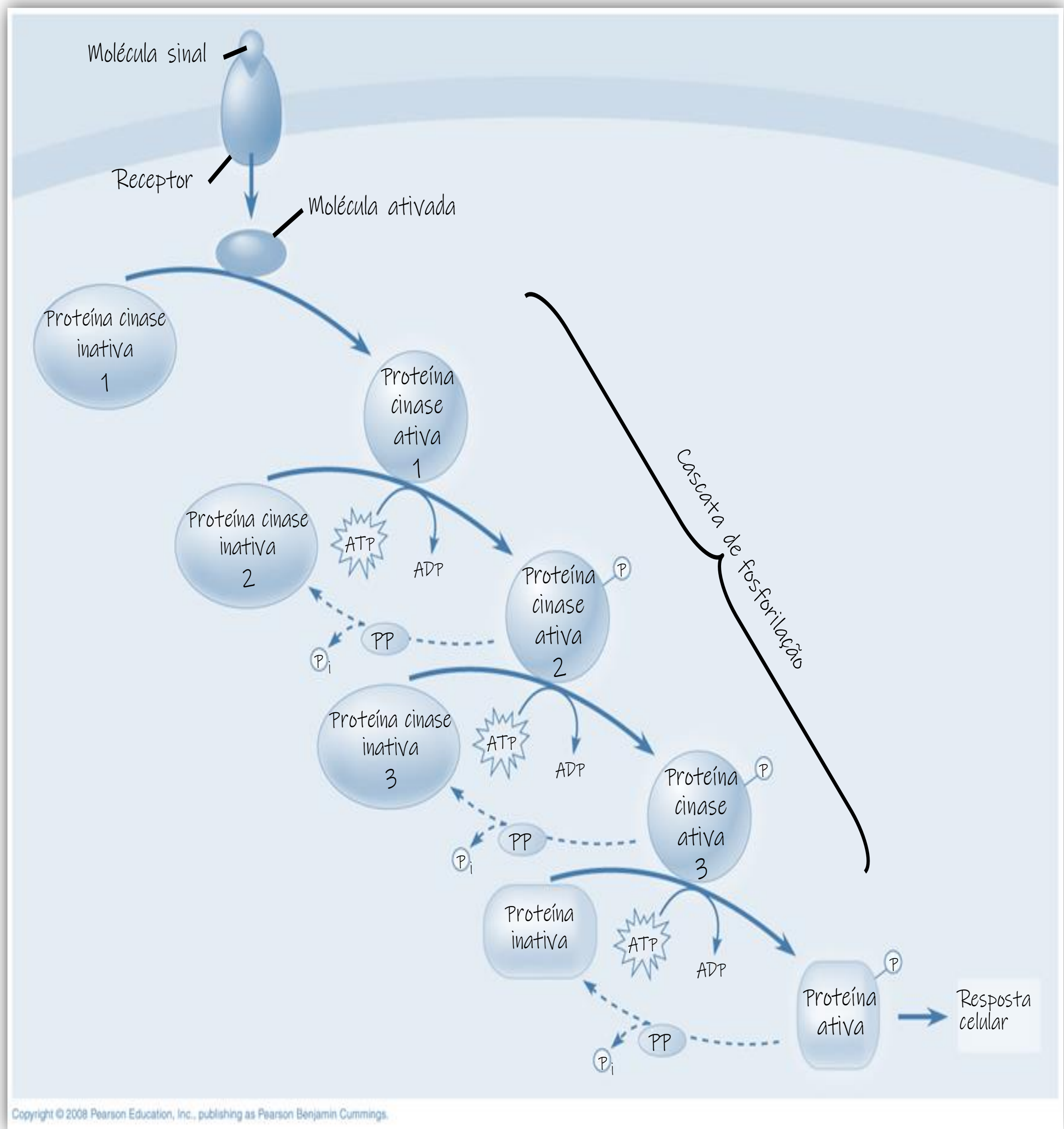
A FORMA É TUDO...



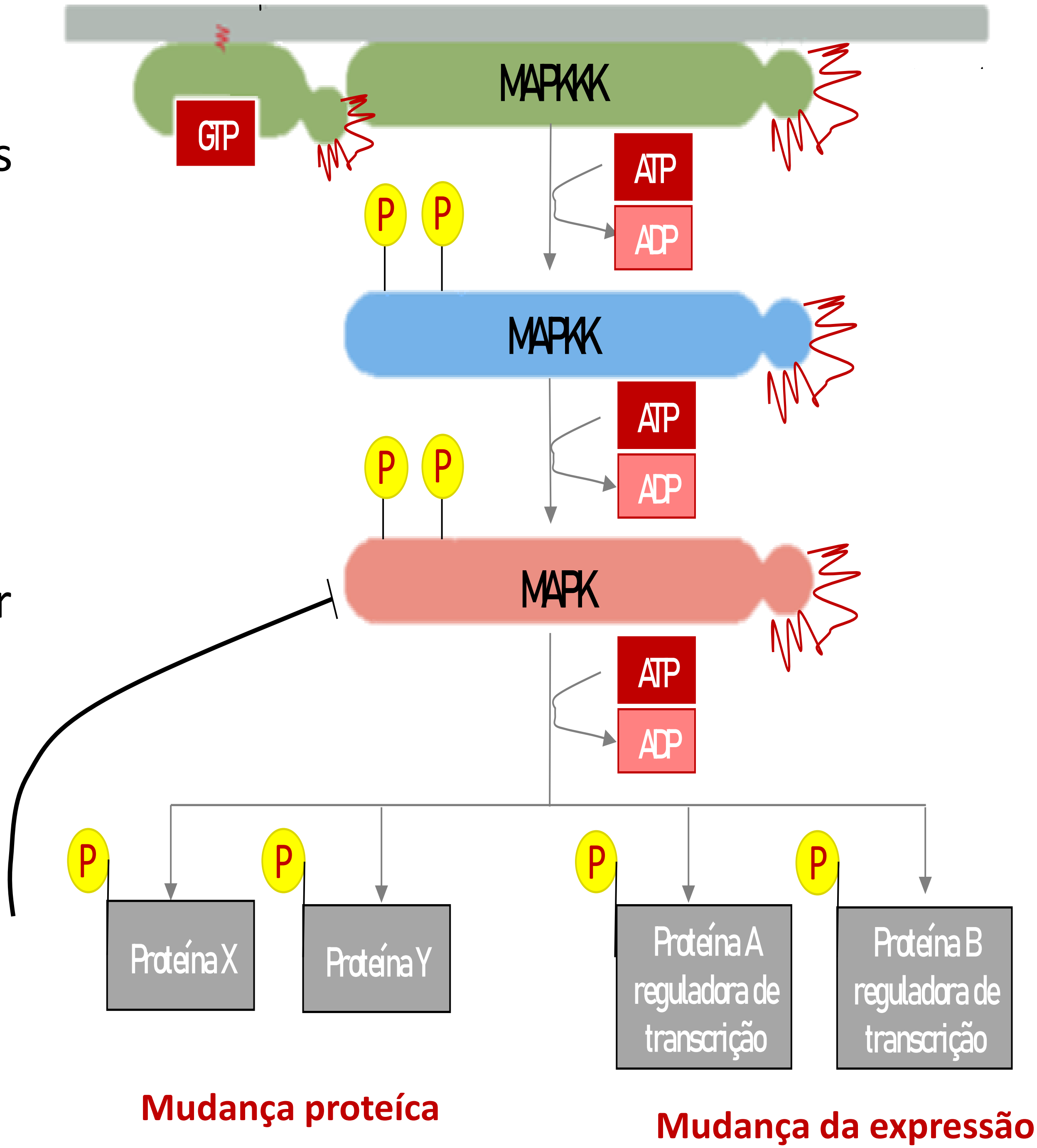


função

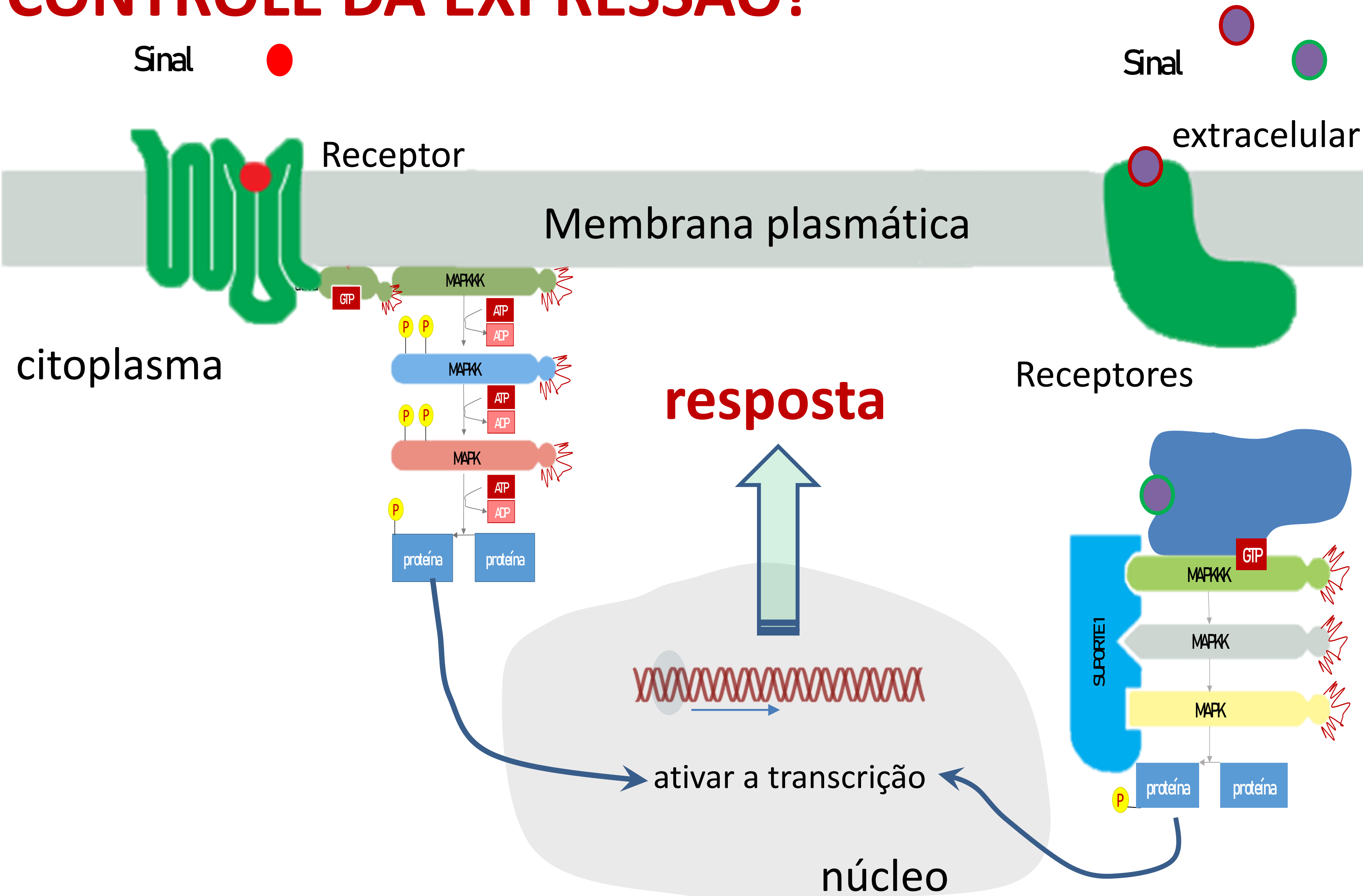
Funciona como **uma corrida de revezamento molecular**, na qual uma molécula de sinalização intracelular passa o sinal para a outra, em que cada uma ativa ou gera a próxima molécula de sinalização



Muitos fatores influenciam a duração e outras características da resposta de sinalização, incluindo ciclos de retroalimentação positiva e negativa, as quais podem ser combinadas para gerar respostas graduais ou do tipo “tudo ou nada”, assim como respostas curtas ou de longa duração.



ENTENDER SINAL PARA ENTENDER CONTROLE DA EXPRESSÃO!

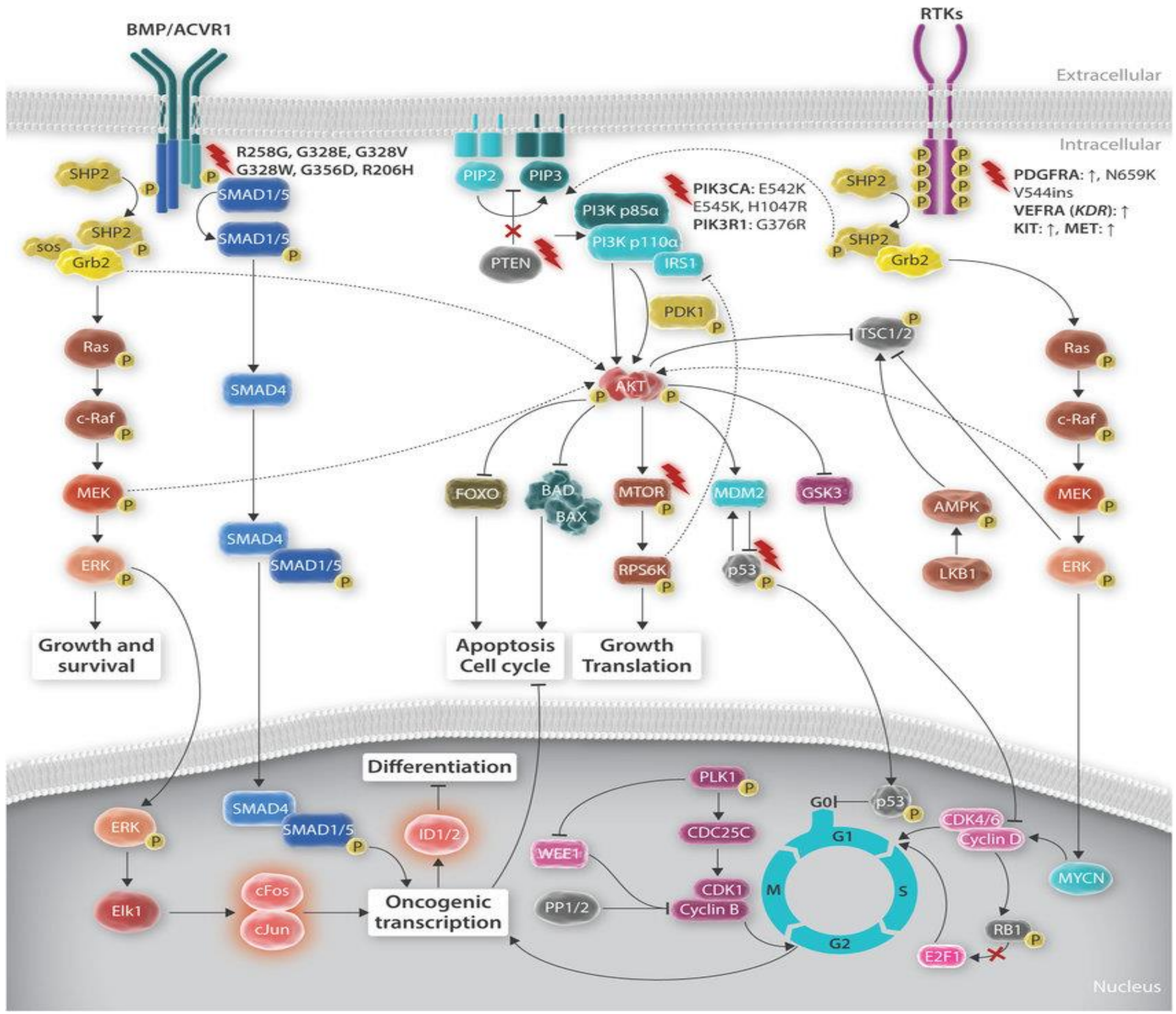


HÁ MUITOOOOOOOOOOOOO SINAL EM UMA CÉLULA!!!

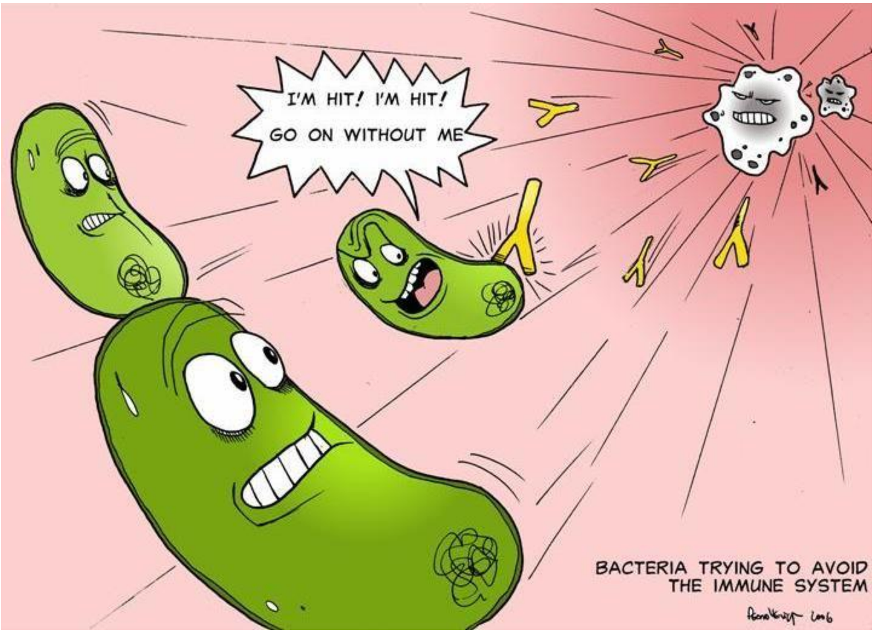
Proteomics
Proteomics and Systems Biology
www.proteomics-journal.com

Signal Transduction in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma

*Ryan J. Duchatel, Evangeline R. Jackson, Frank Alvaro, Brett Nixon, Hubert Hondermarck, and Matthew D. Dun**

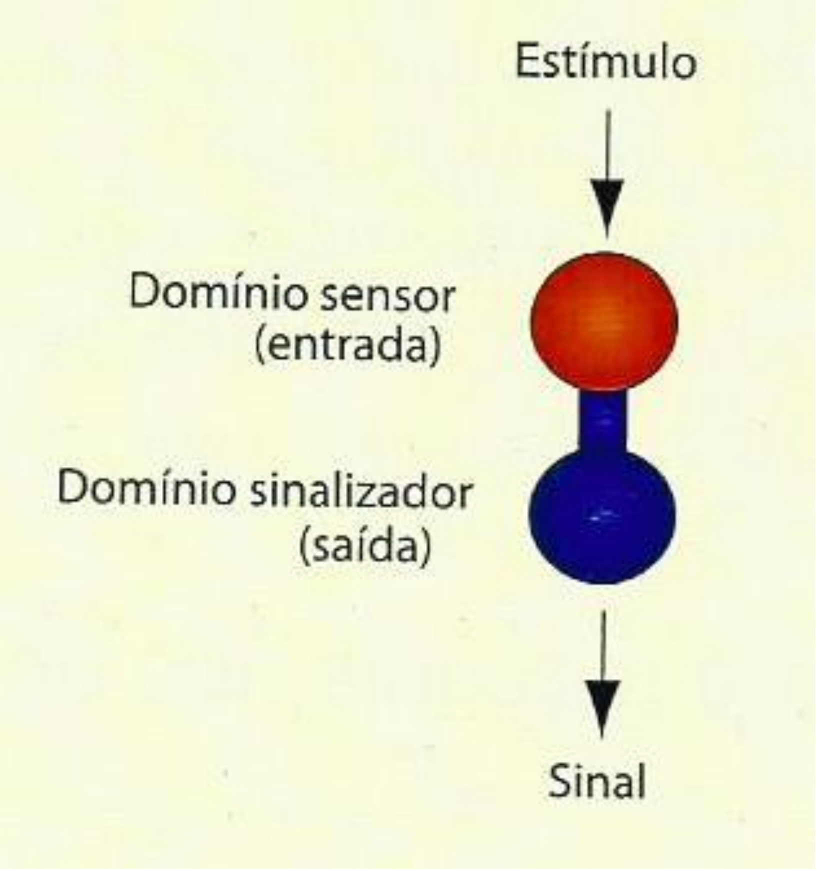


SISTEMA DOIS CIMPONENTE – MODELO DE SINALIZAÇÃO EM PROCARIOTOS



Só para distrair…

RECONHECIMENTO DE PROTEÍNAS SINALIZADORAS



Bem conservadas

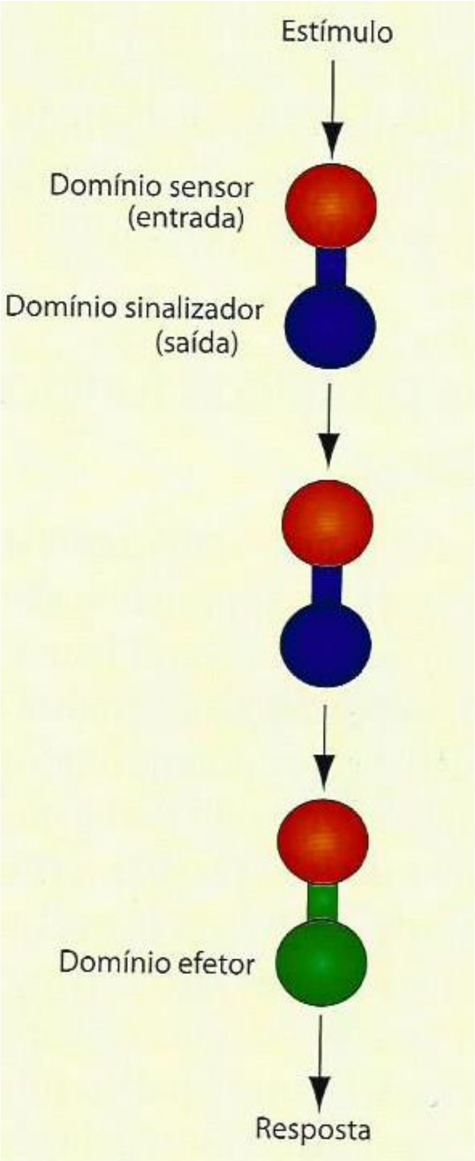
Dominio sensor – altamente variado!

Dominio sinalizador – alterado depende do alvo!

DOMÍNIOS SINALIZADORS E SUAS FUNÇÕES

Domínio	Função
EAL	Fosfodiesterase (degrada c-diGMP)
GGDEF	Diguanilato ciclase (sintetiza c-diGMP)
Acyc	Sintese de cAMP e cGMP
CheY	Aceptor de fosfato no aminoacído Asp
HATPase	Transferência de fosfato do ATP para o dominio HisKA
HisKA	Transferência de fosfato no aminoácido His
HPt	Transferência de fosfato
HAMP	Provavél dimerização
GAF	Ligação decAMP, cGMP e fosfopigmento
PAS	Ligação de pequenas moléculas (heme, flavina, adenina), sensor de luz, oxigênio

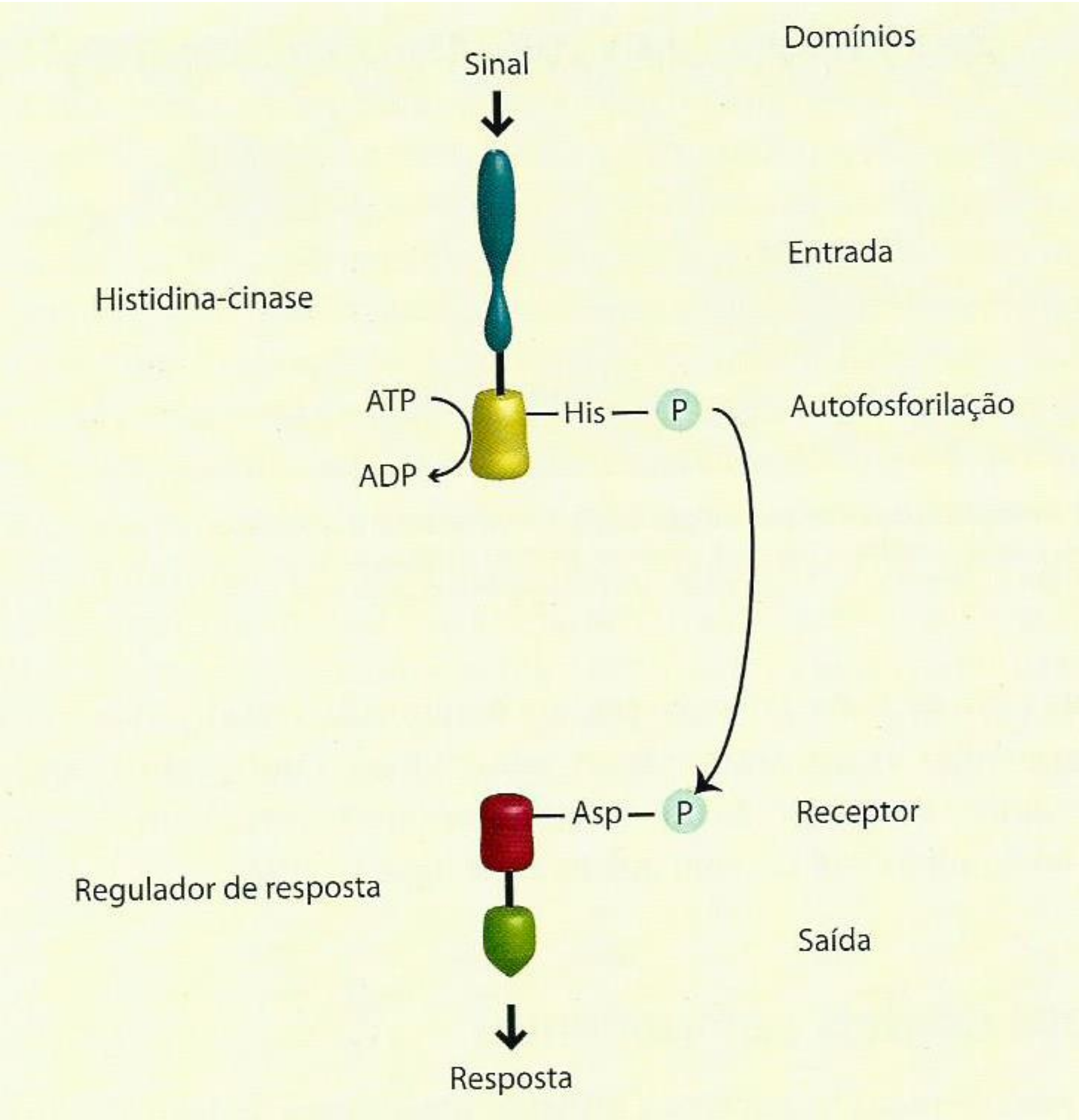
EVENTO PODE OCORRE EM CASCATA...



Várias proteínas até chegar no dominio efetor!

Combinação de domínios – maior versatilidade nas respostas!

SISTEMA DE DOIS COMPONENTES

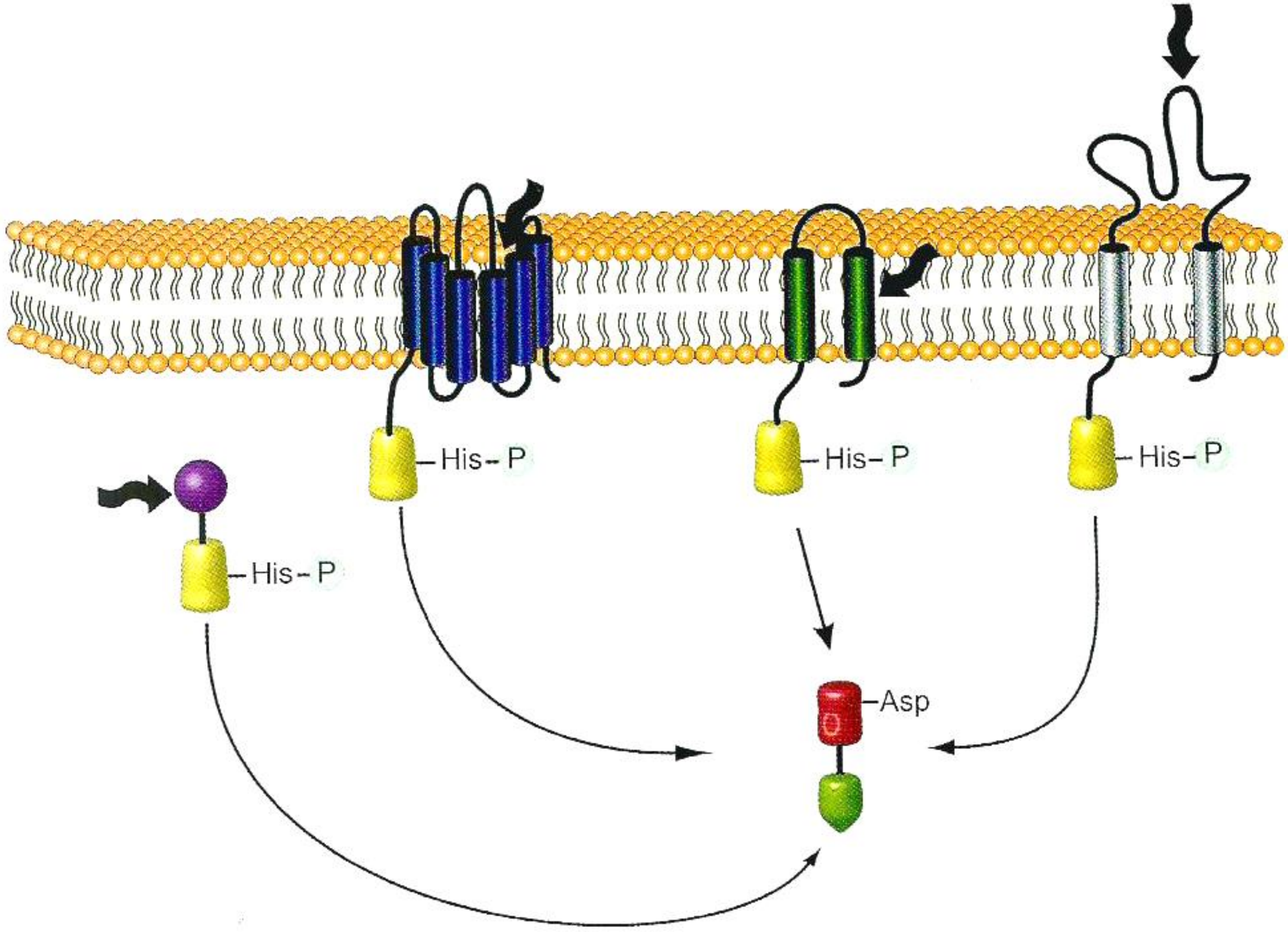


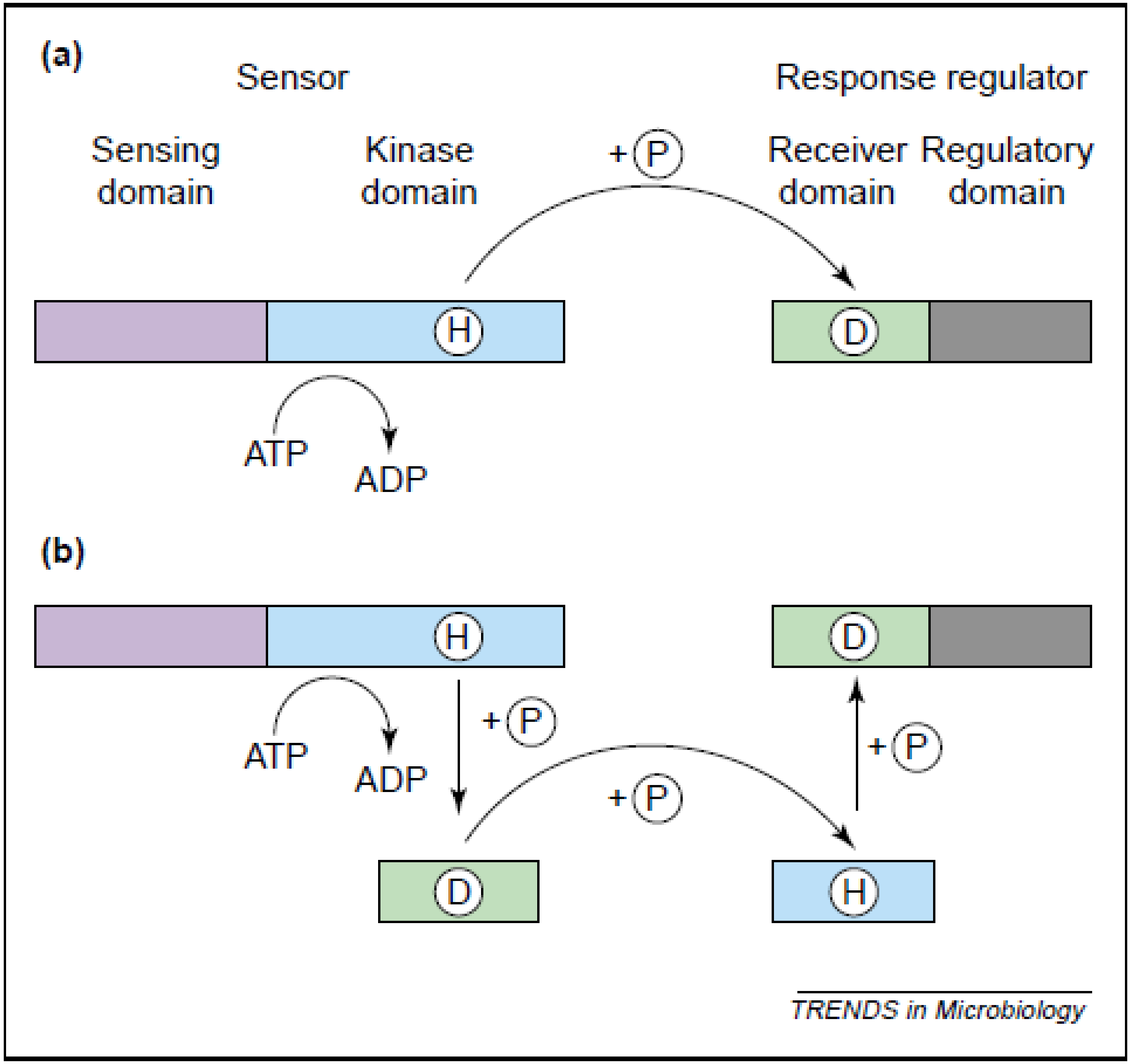
Altamente conservado

HK - Uma proteína com dominio C terminal onde encontra- se uma histidina que sofre autofosfolição (HATPase)

RR – proteína com N - terminal contendo aspartato receptora de P

HK E SUAS VÁRIAS CONFORMAÇÕES



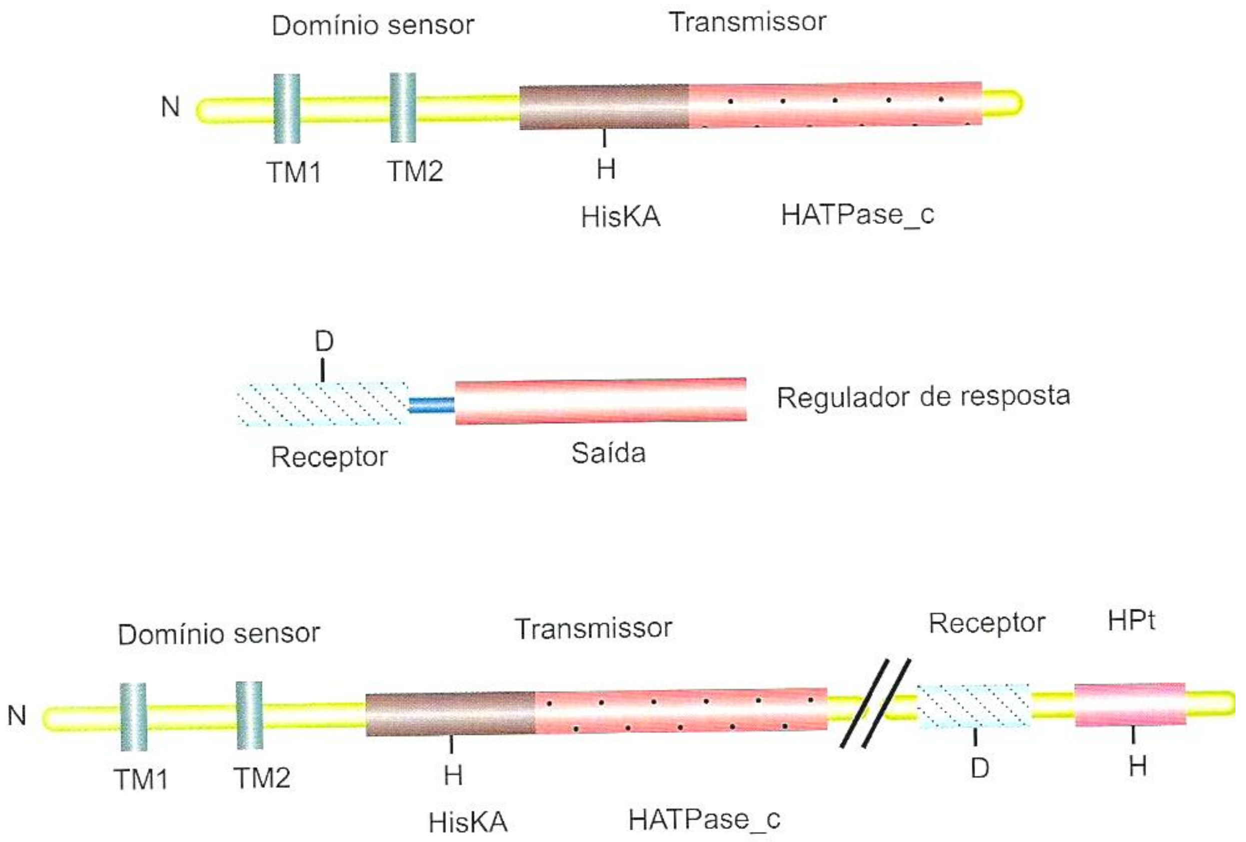

(a)
Sensor
Response regulator
Sensing domain
Kinase domain
+P
Receiver domain
Regulatory domain
H
D
ATP
ADP
(b)
H
D
+P
ATP
ADP
+P
+P
D
H
TRENDS in Microbiology

SISTEMA BACTERIANO DOIS COMPONENTES

Histidina quinase	Regulador de resposta	Processo fisiológico regulado
ArcB	ArcA	Disponibilidade de oxigênio
CheA	CheY	Quimiotaxia
DivJ	DivK	Desenvolvimento
EnvZ	OmpR	Osmolaridade
KdpD	KdpE	Estresse osmótico
NtrB	NtrC	Disponibilidade de nitrgênio
PhoP	PhoQ	Virulencia, disponibilidad de magnésio
PhoR	PhoB	Disponibilidad de fosfato inorganico
RegB	RegA	Estado redox (ubiquinona)
VanS	VanR	Resistencia a vancomicina

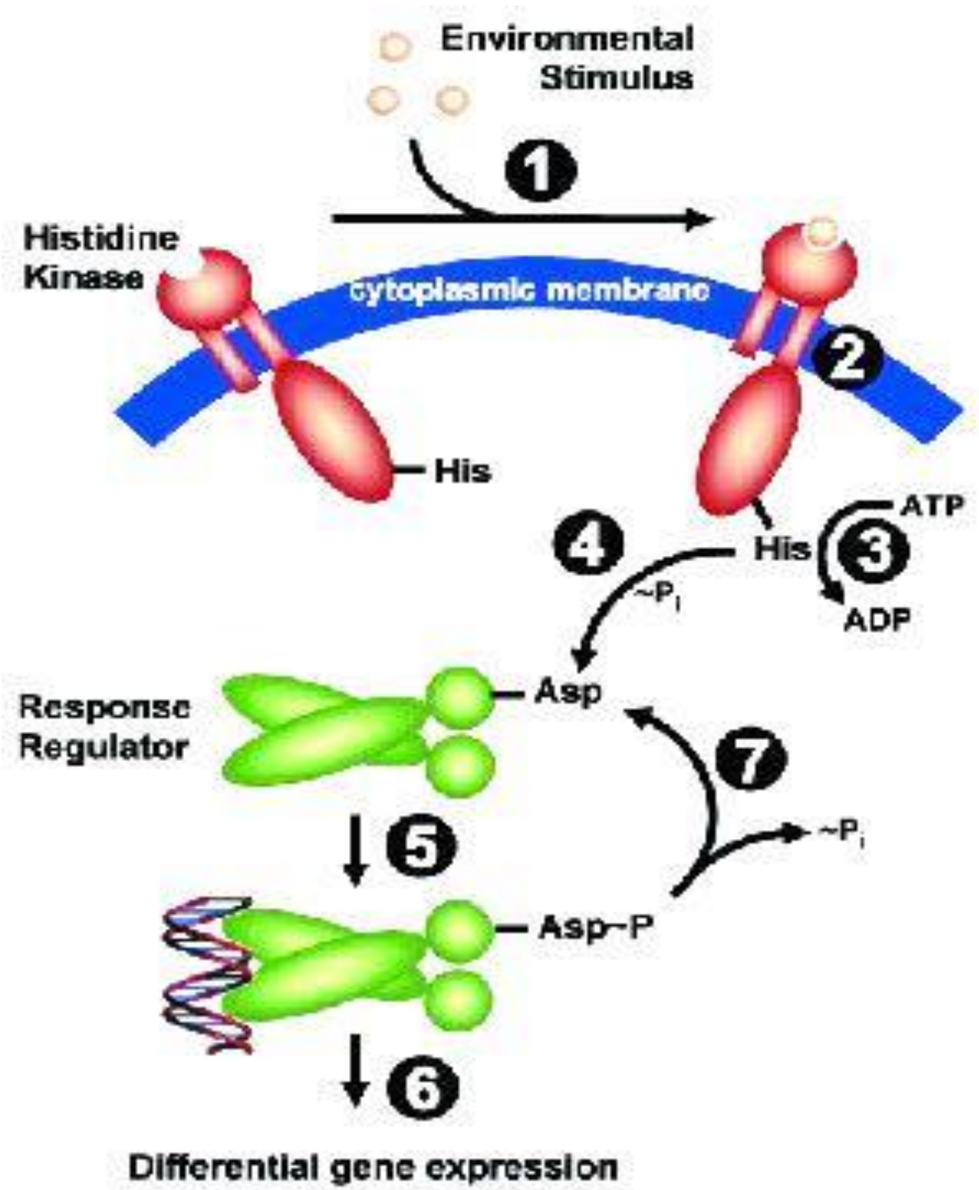
Geralmente em operons HK e RR – mas não é regra!!!

Atividade fosfatásica cognatos..mais atrativos..



Proteína híbrida

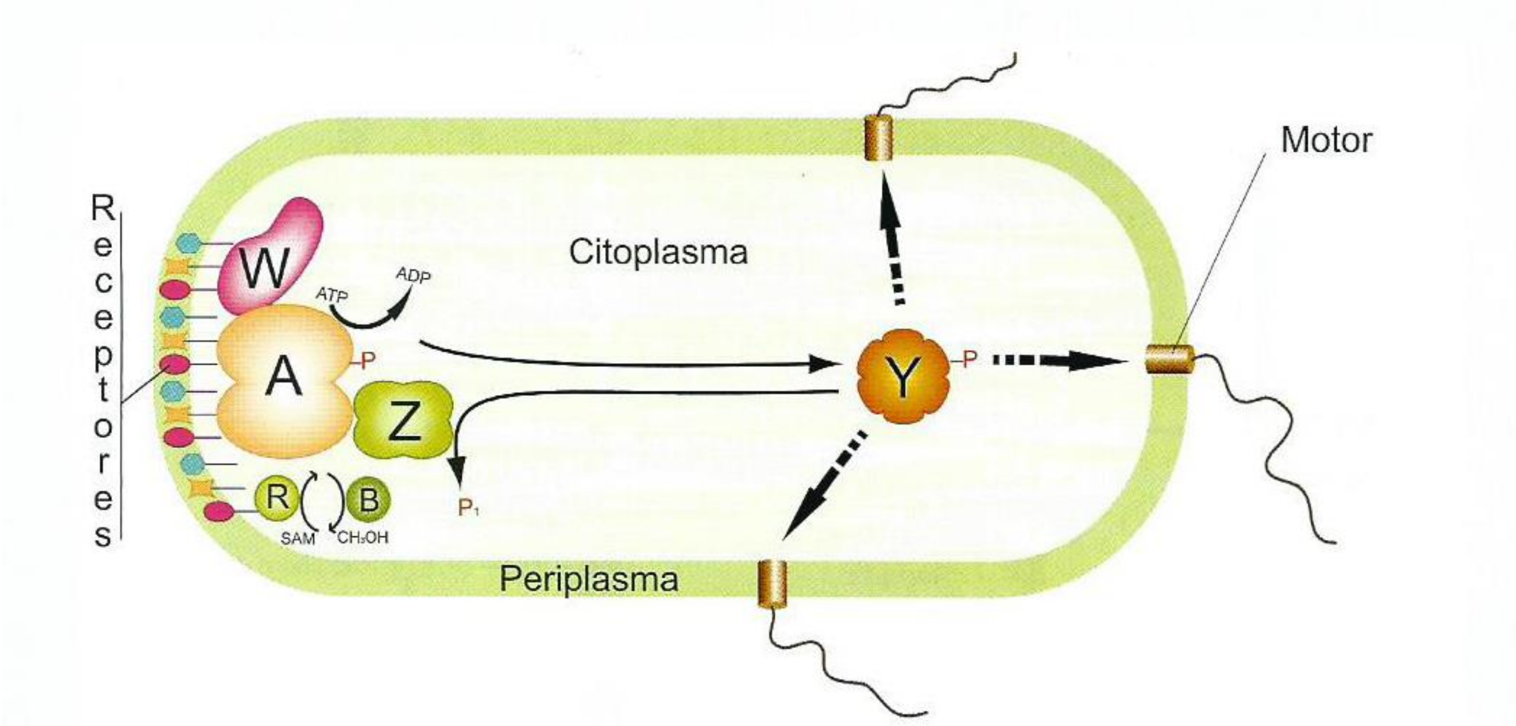
MAS COMO OCORRE?



1 – Percepção do sinal
2- Mudança conformacional – foforilação de His
3 - His~P doador de P para o domínio receptor do cognato
4- Mudança conformacional e dimerização
5 e 6 – ativação da domínio efetor para cotrole da expressão.
7 - Desfoforilaço (domínios internos ou fosfatases externas)

http://syntheticmicrobe.bio.lmu.de/research/signal_transduct/index.html

QUIMIOTAXIA EXEMPLO DE SISTEMA DE SINALIZAÇÃO



CheA - HK - repelente – autofosforila, atraente inibe fosforilação

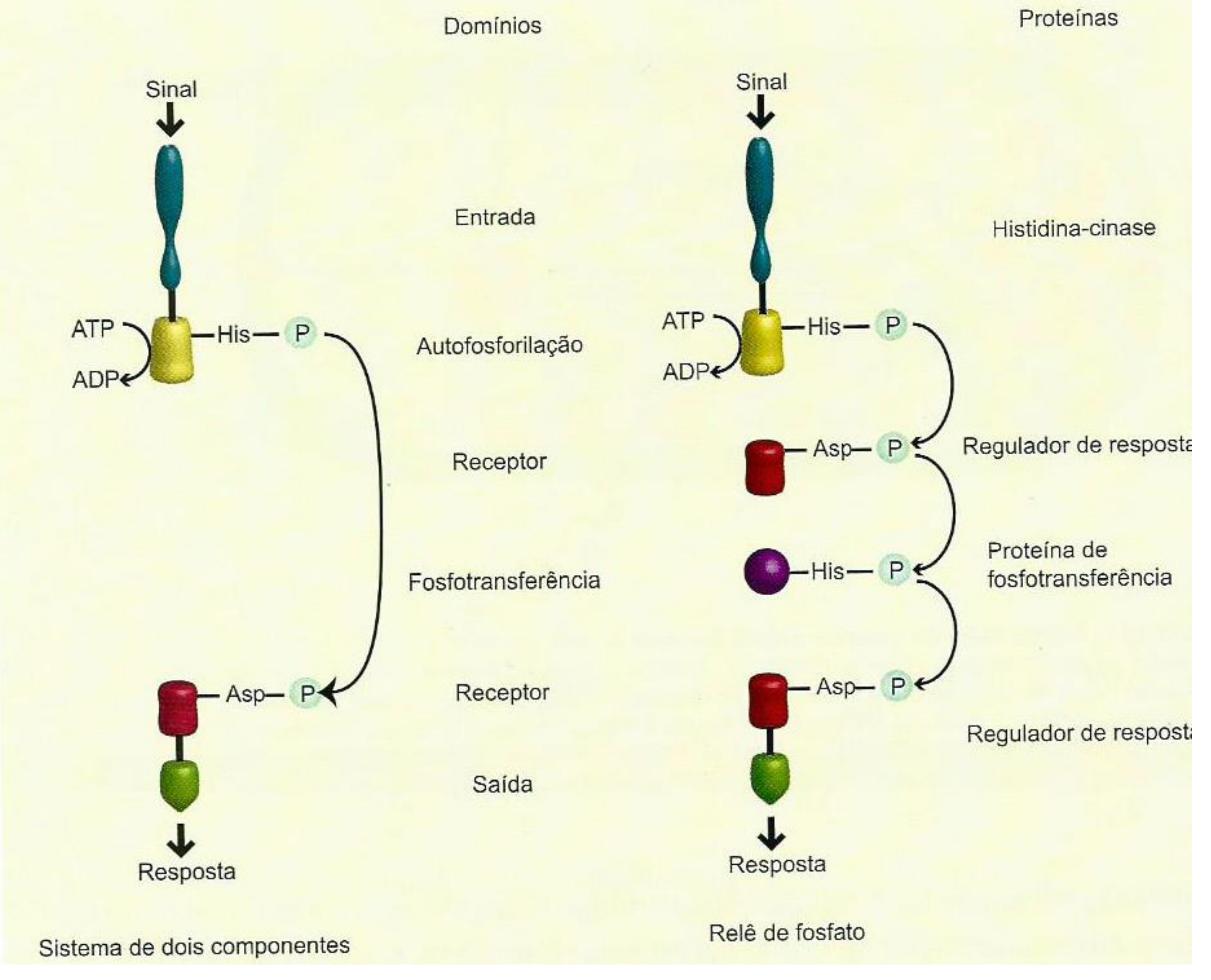
CheY - RR – muda rotação dos flagelos

Che W – auxilia CheA

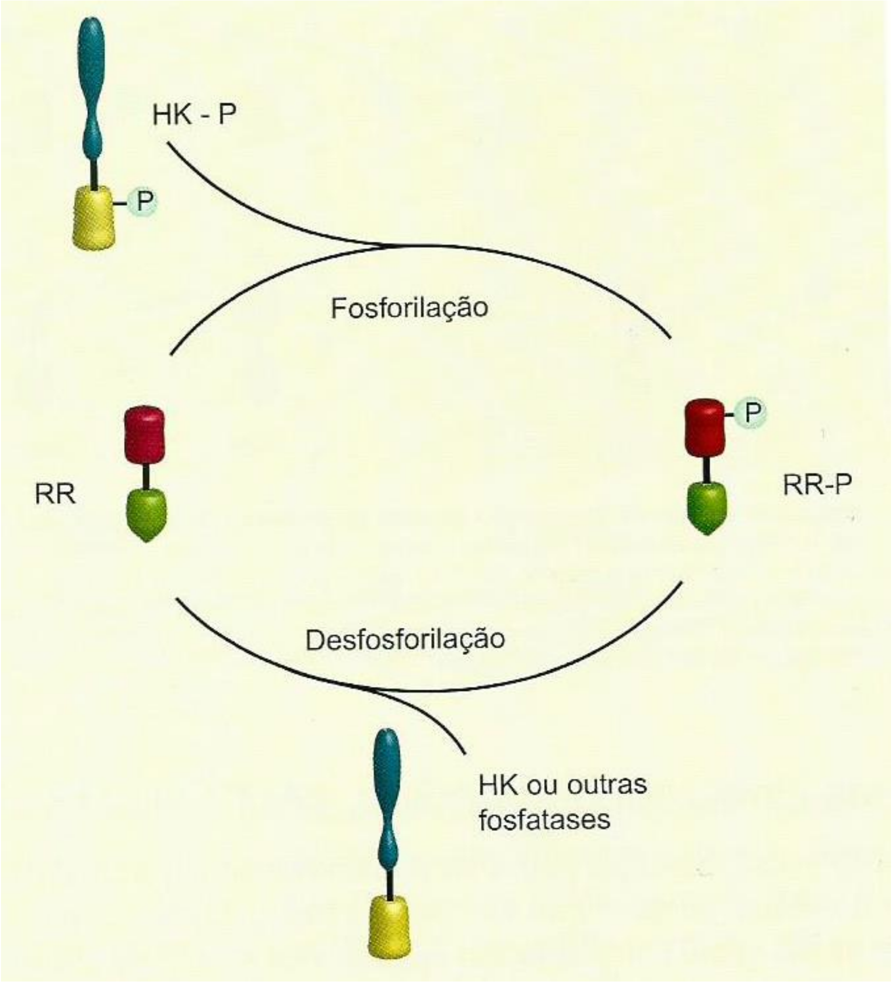
Che Z – fosfatase P

CheR e CheB – metilação de receptores

NA VERDADE NÃO É SOMENTE DOIS COMPONENTES...NA MAIORIA...

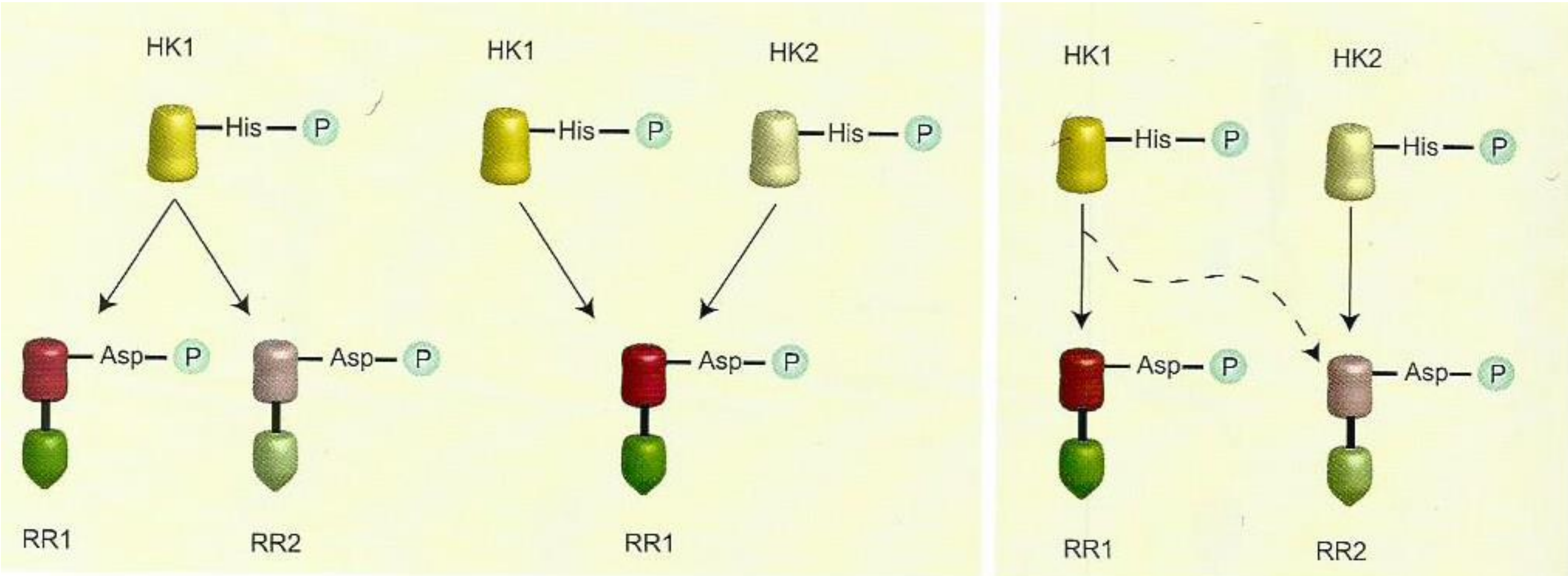


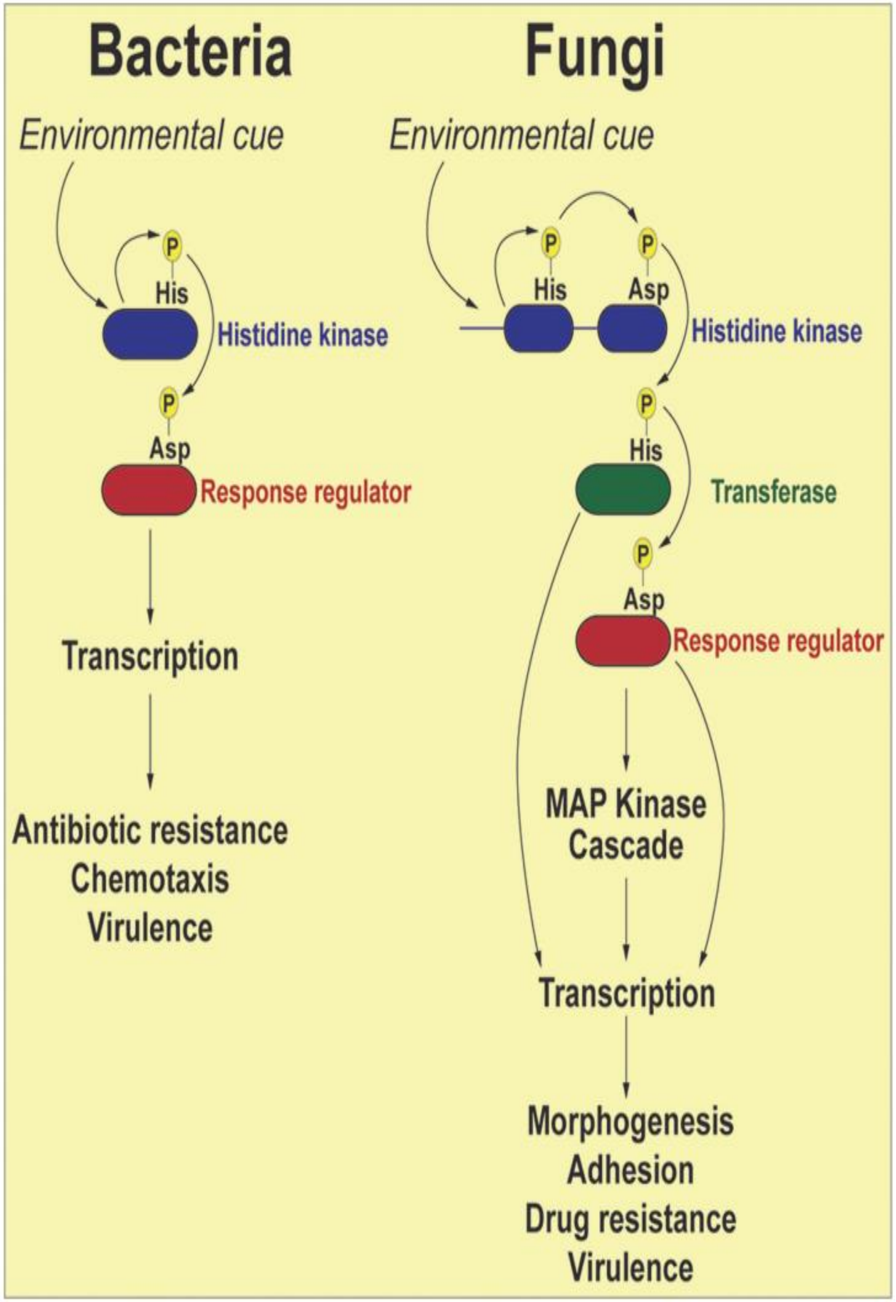
Maior versatilidade do sistema!!



Mecanismos de fosfatase em RR – controle do tempo do sinal!

O SISTEMA É COMPLEXO....REDE DE SINAIS...





Sistema dois componentes apresentam alvos atraentes para a descoberta de drogas antifúngicas porque existem em procariontes, plantas e eucariotas inferiores, mas não em células de mamíferos!

PLOS Pathogens | DOI:10.1371/journal.ppat.1004632

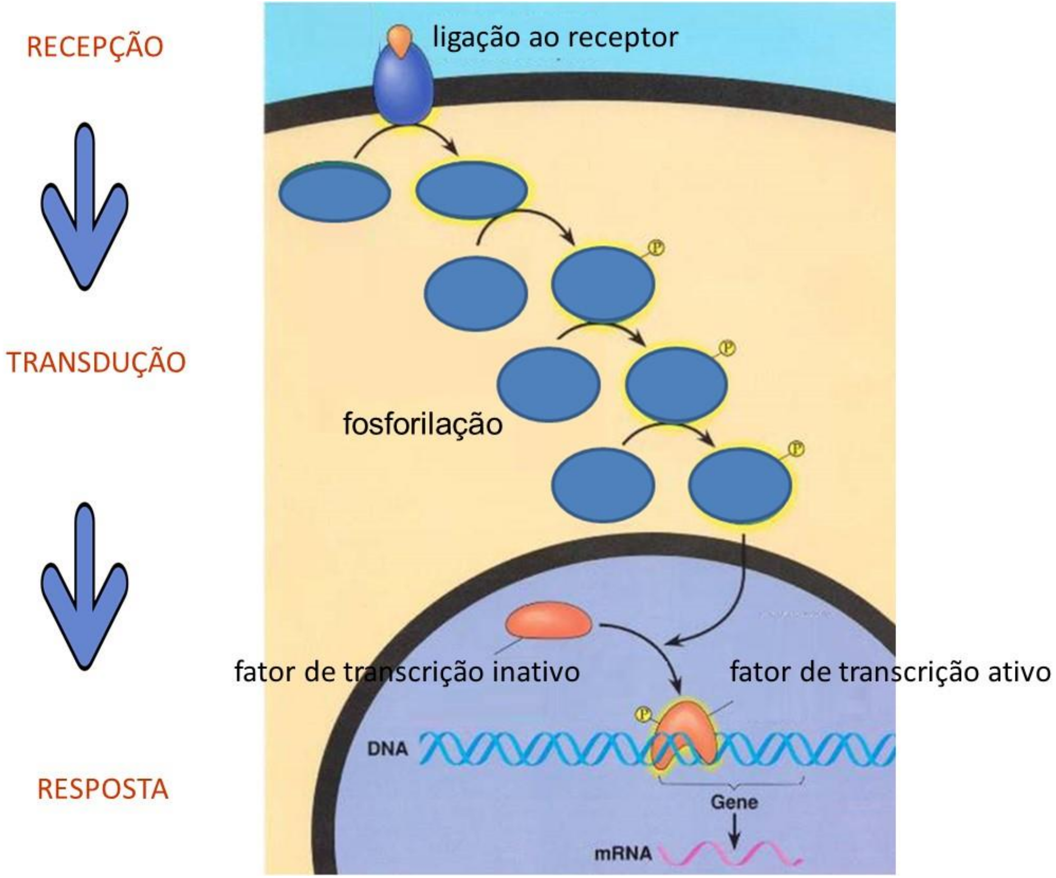
trends in plant science
Reviews

Two-component systems in plant signal transduction

Takeshi Urao, Kazuko Yamaguchi-Shinozaki
and Kazuo Shinozaki

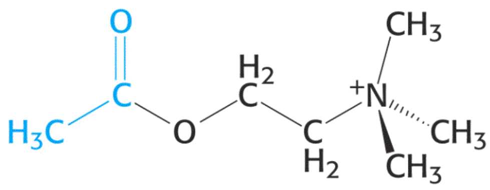
In plants, two-component systems play important roles in signal transduction in response to environmental stimuli and growth regulators. Genetic and biochemical analyses indicate that sensory hybrid-type histidine kinases, ETR1 and its homologs, function as ethylene receptors and negative regulators in ethylene signaling. Two other hybrid-type histidine kinases, CKI1 and ATHK1, are implicated in cytokinin signaling and osmosensing processes, respectively. A data base search of *Arabidopsis* ESTs and genome sequences has identified many homologous genes encoding two-component regulators. We discuss the possible origins and functions of these two-component systems in plants.

EM EUCARIOTOS PLURICELULARES , OS HORMÔNIOS SÃO VITAIS

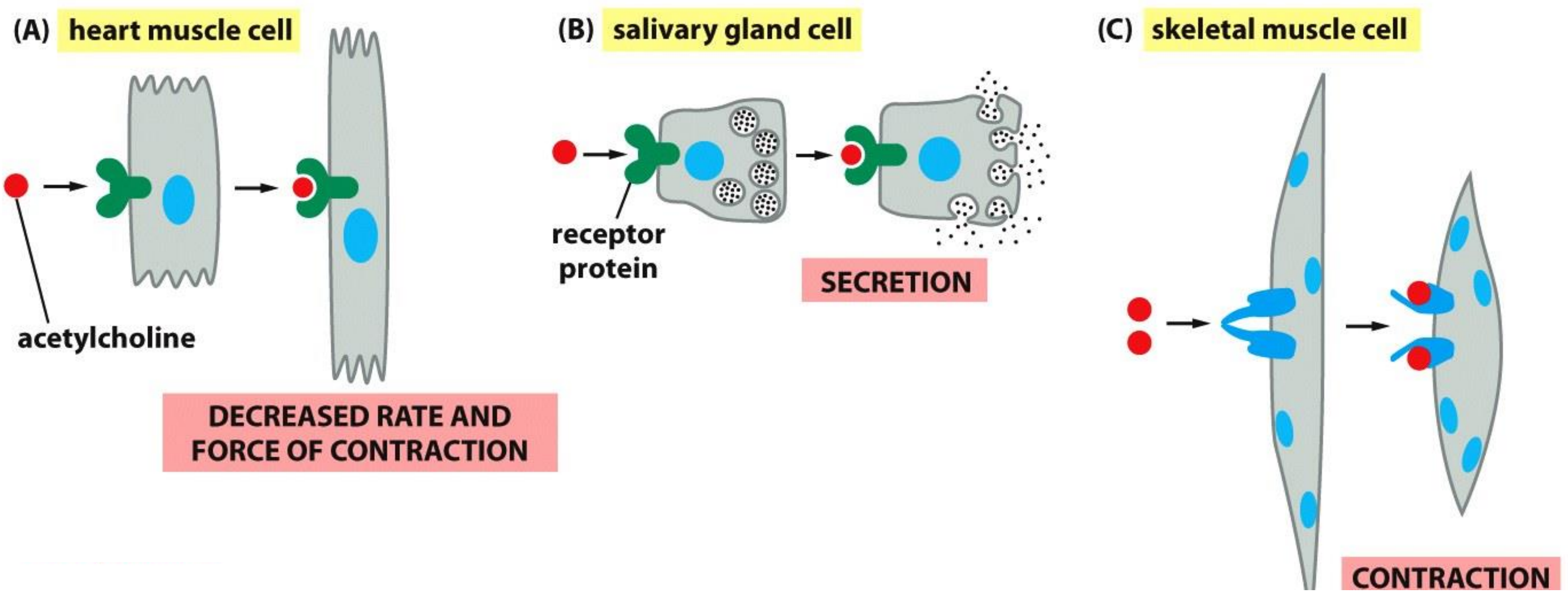


Em plantas devem ser pequenos para atravessar a parede celular!

Sempre…a resposta celular é dependente de seu histórico e de seu estado atual



Acetylcholine



O EFETOR FINAL DIRECIONA A RESPOSTA CELULAR

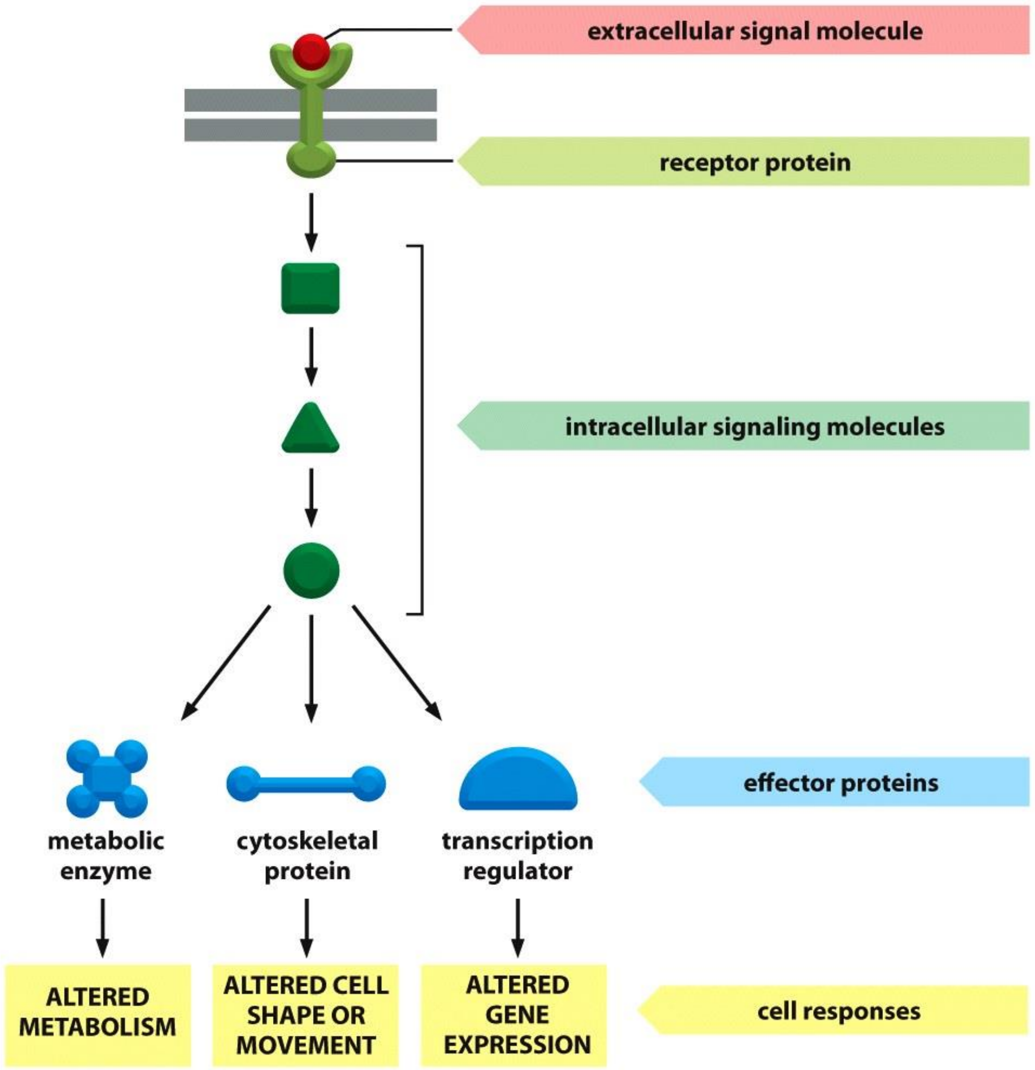


Figure 16-12 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

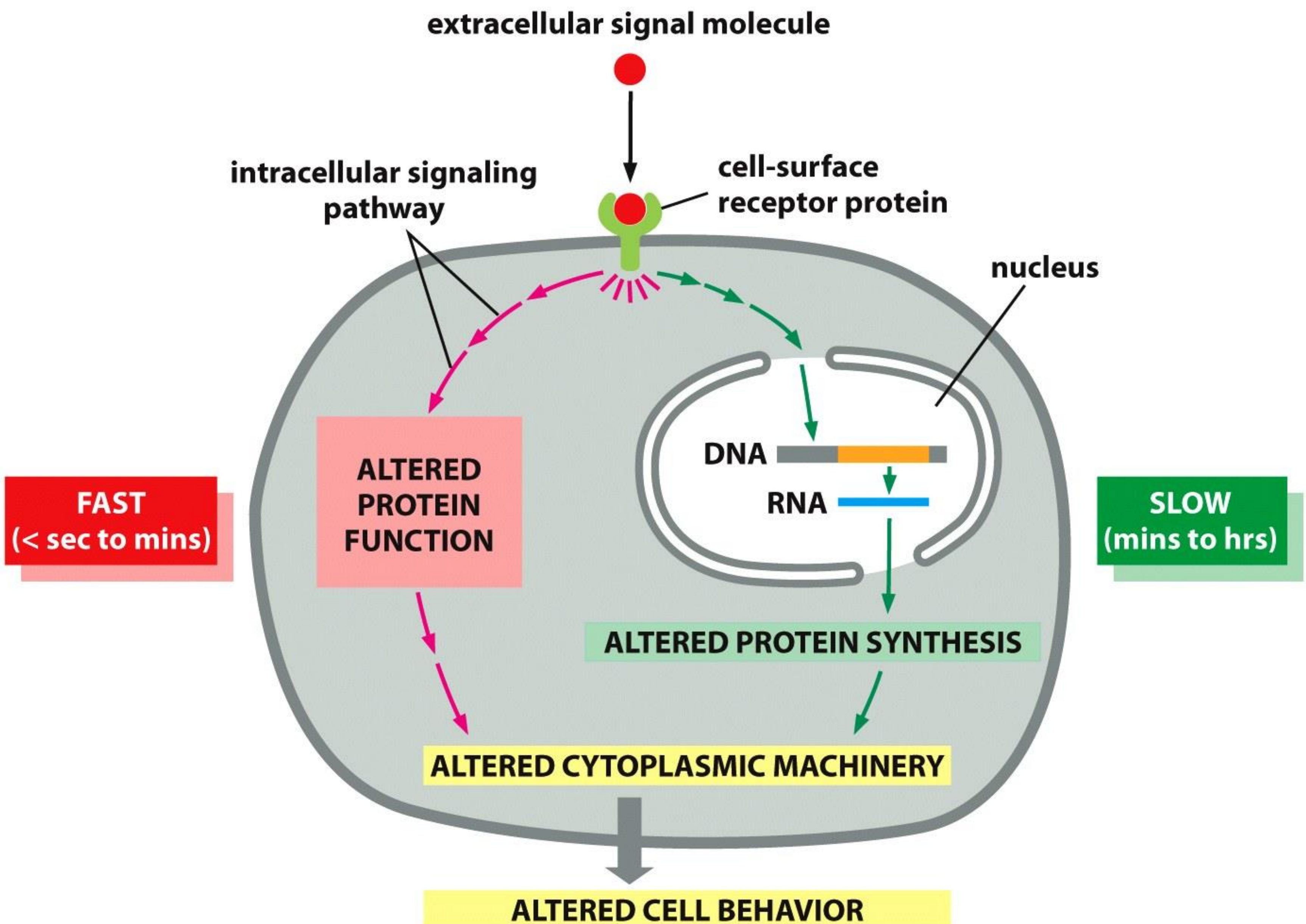


Figure 16-7 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

Algumas moléculas independem de receptores de membrana

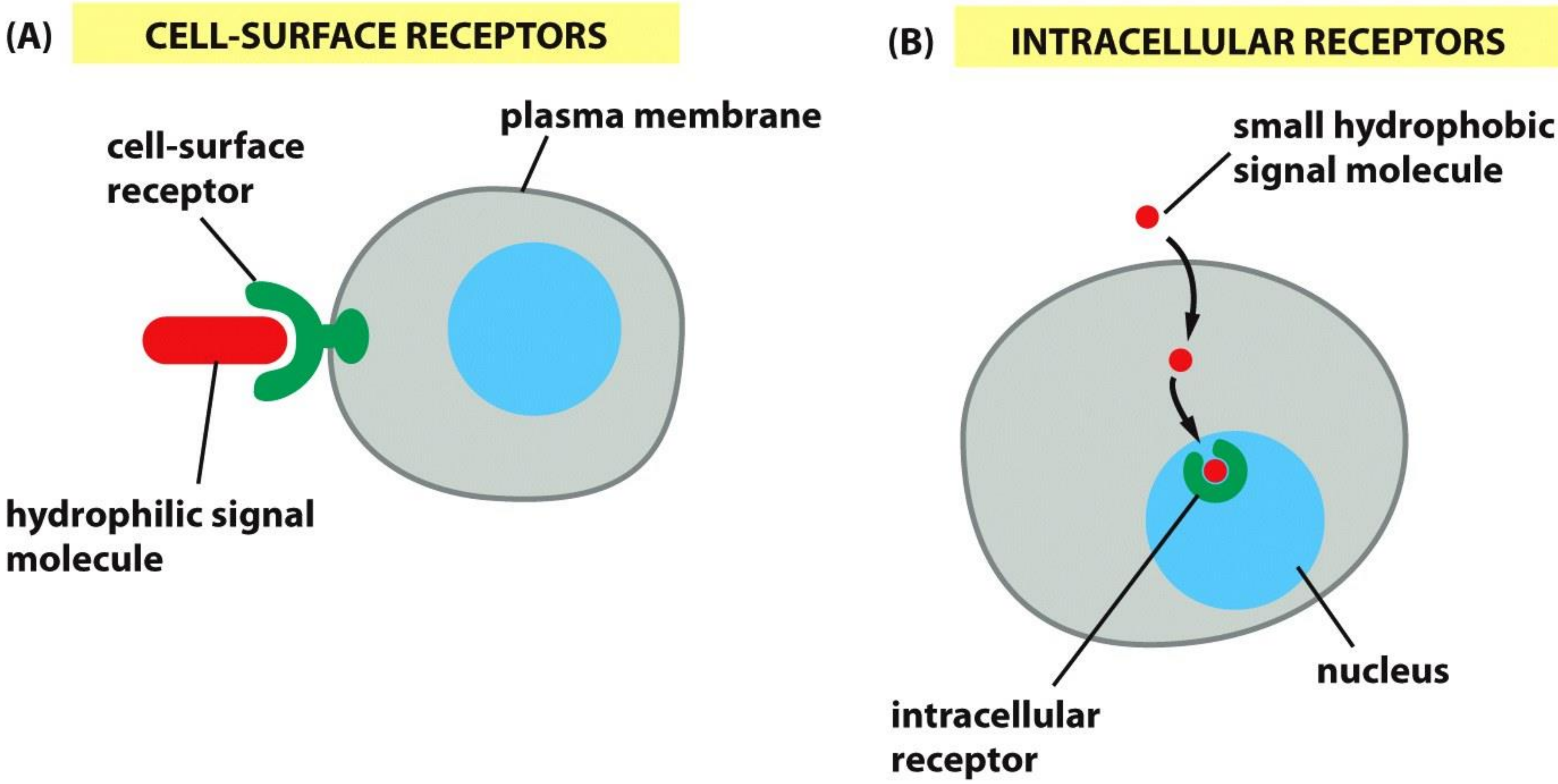


Figure 16-8 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

Em muito eucariotos – tirosina cinases são predominantes

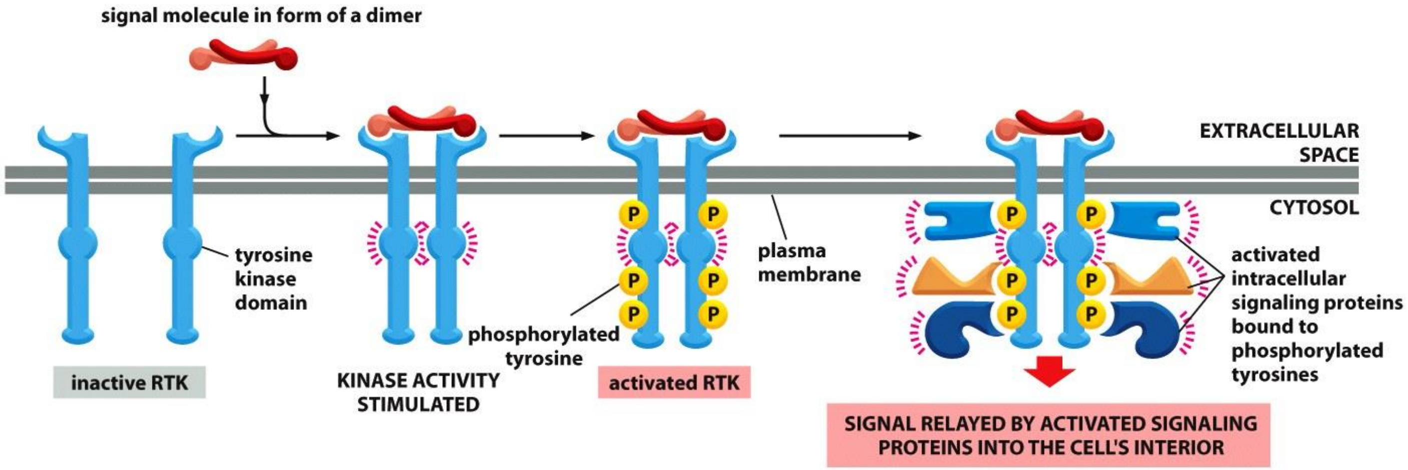


Figure 16-30 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

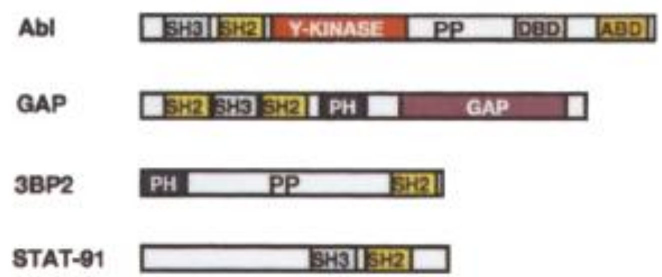


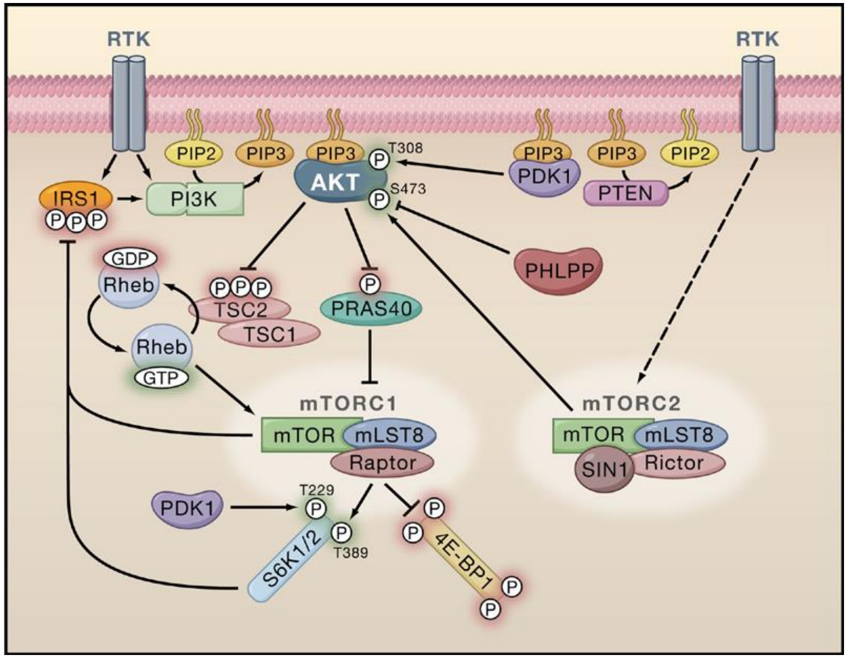
Figure 1. Examples of Proteins with SH2, SH3, and PH Domains

Y-kinase, tyrosine kinase domain; PP, Pro-rich region that binds to SH3 domains; DBD, DNA-binding domain; ABD, actin-binding domain; GAP, GTPase-activating domain.

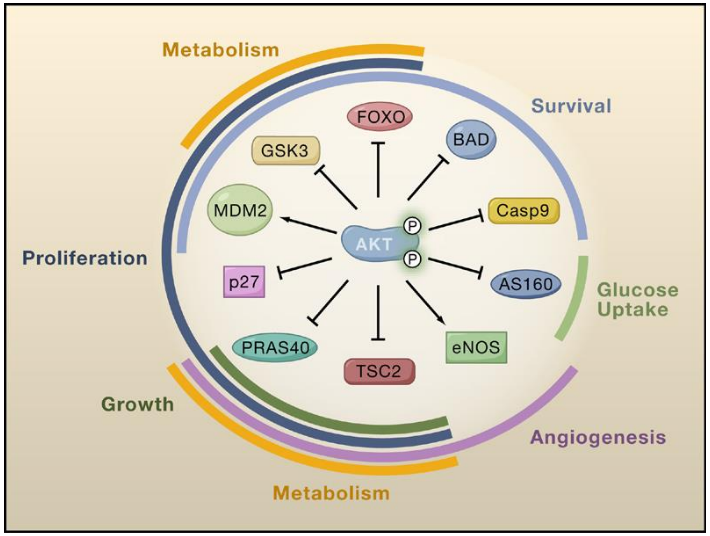
MAS EXISTEM OUTROS TIPOS DE CINASES…

AKT/PKB Signaling: Navigating Downstream

Brendan D. Manning[1,*] and Lewis C. Cantley[2]
[1]Department of Genetics and Complex Diseases, Harvard School of Public Health, 665 Huntington Avenue, SPH2-117, Boston, MA 02115
[2]Division of Signal Transduction, Beth Israel Deaconess Medical Center, Department of Systems Biology, Harvard Medical School, 77 Avenue Louis Pasteur, Boston, MA 02115
*Correspondence: bmanning@hsph.harvard.edu
DOI 10.1016/j.cell.2007.06.009



Mais diversas funções…



A Serina/treonina cinase estão presentes na sinalização do etileno

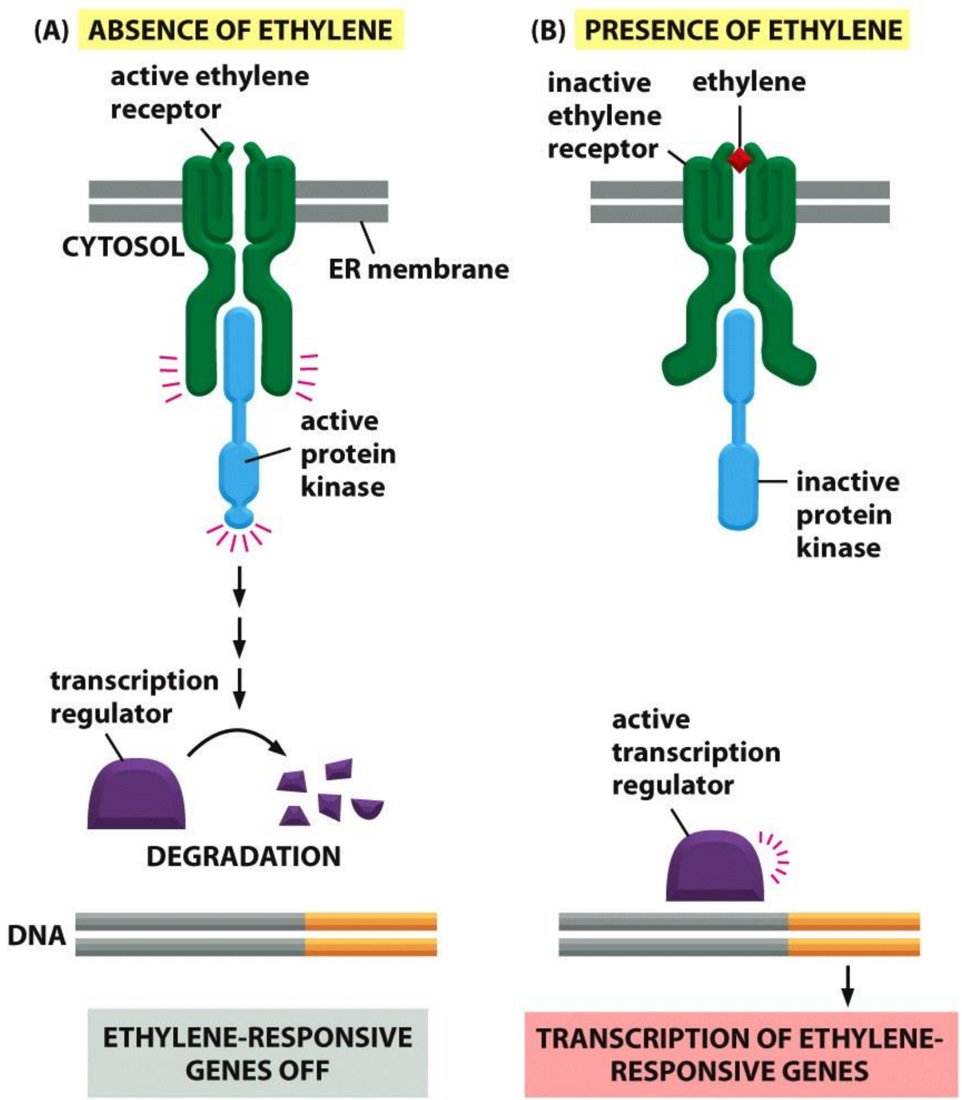
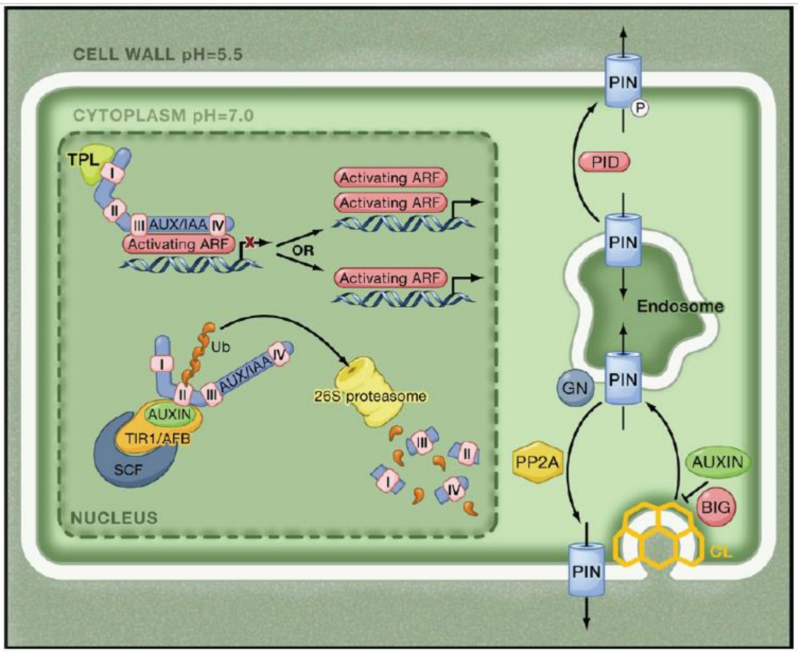
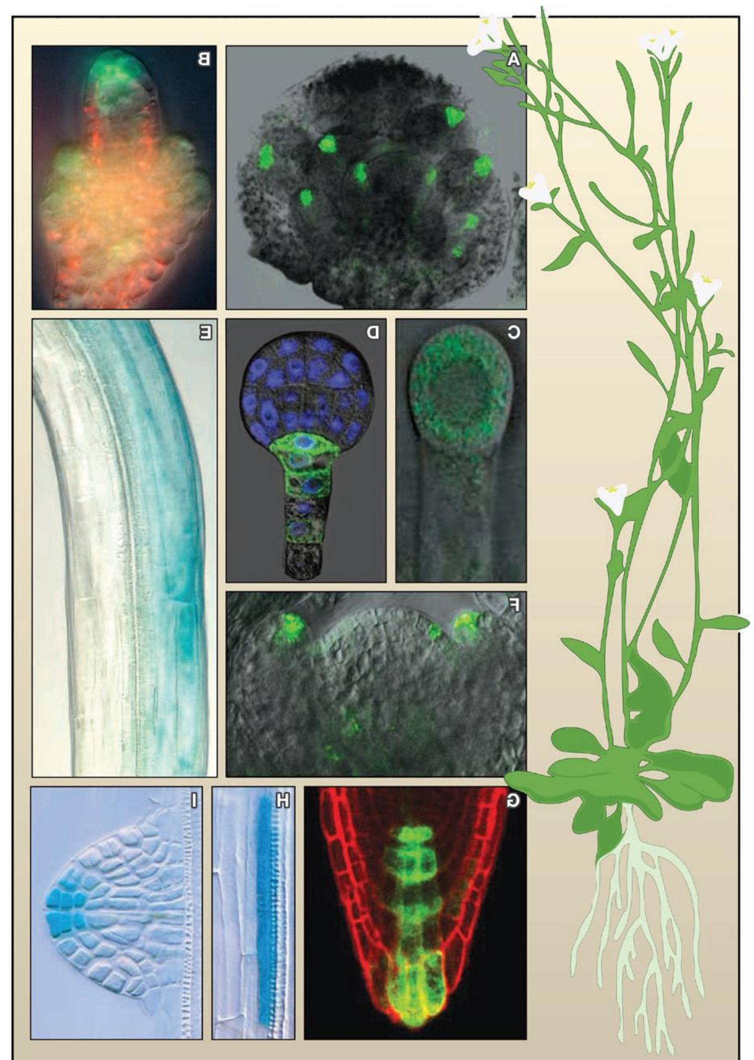


Figure 16-41 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

Auxin: A Trigger for Change in Plant Development

Steffen Vanneste[1] and Jiří Friml[1,*]

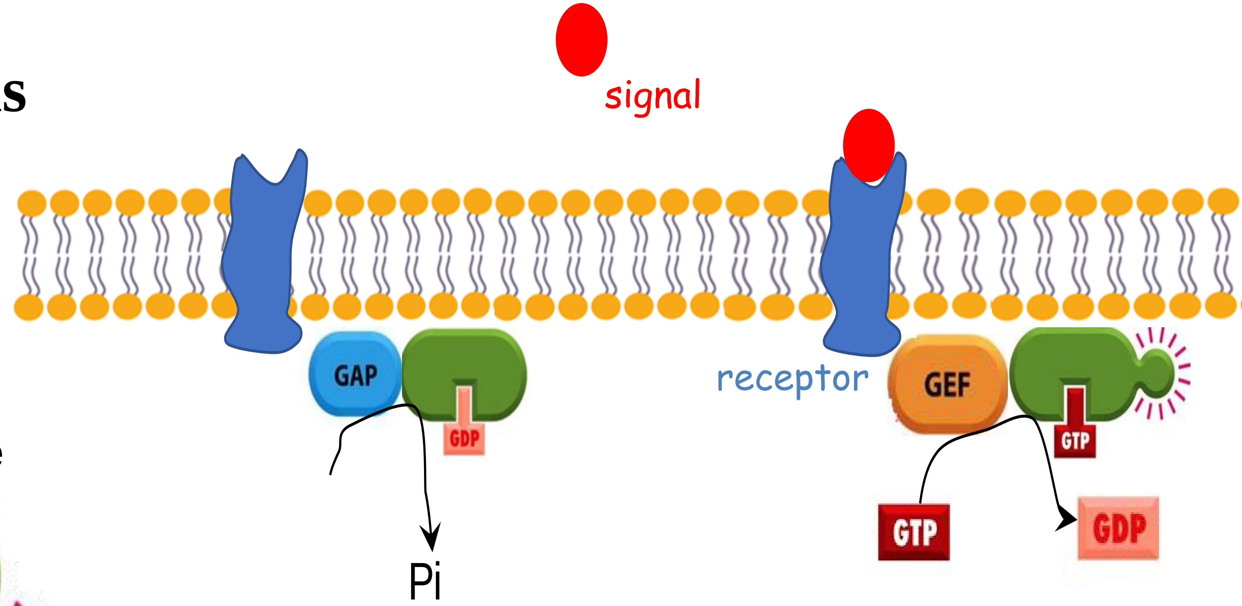


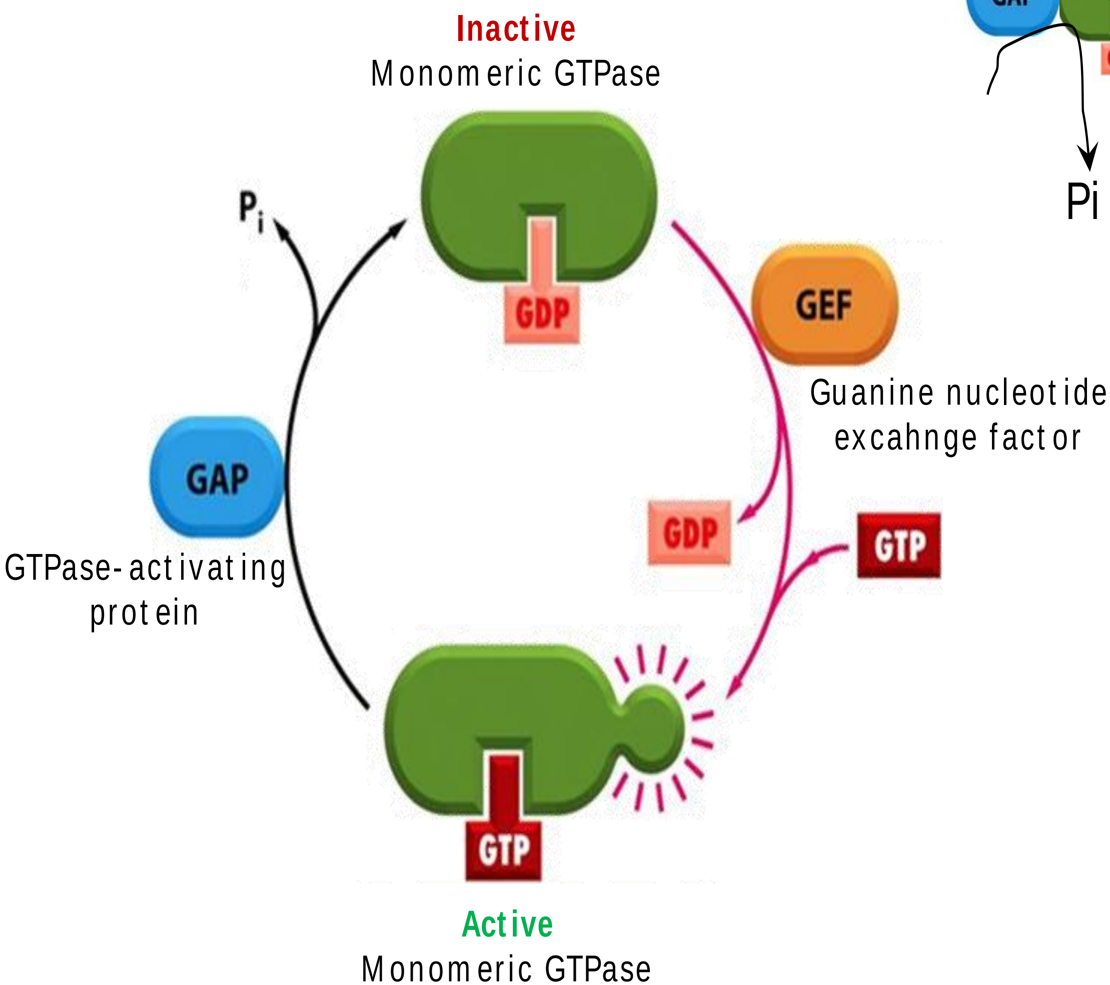


Cell *136*, March 20, 2009 ©2009

PROTEÍNAS G – MODELO DE SINALIZAÇÃO EM EUCARIOTOS

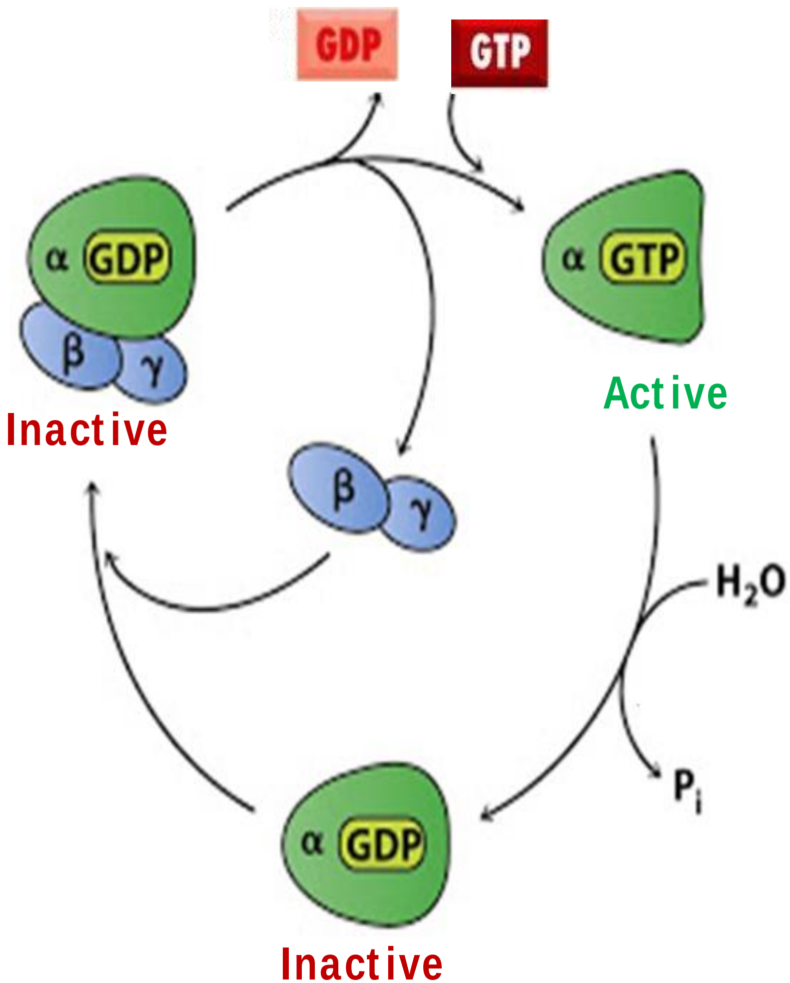
GTPases monoméricas

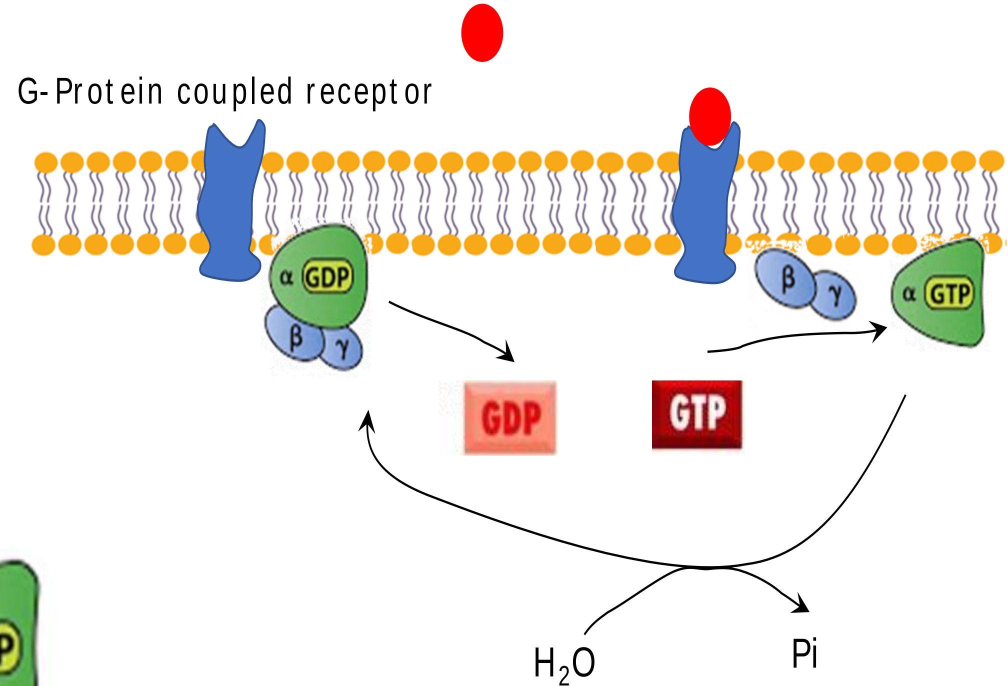


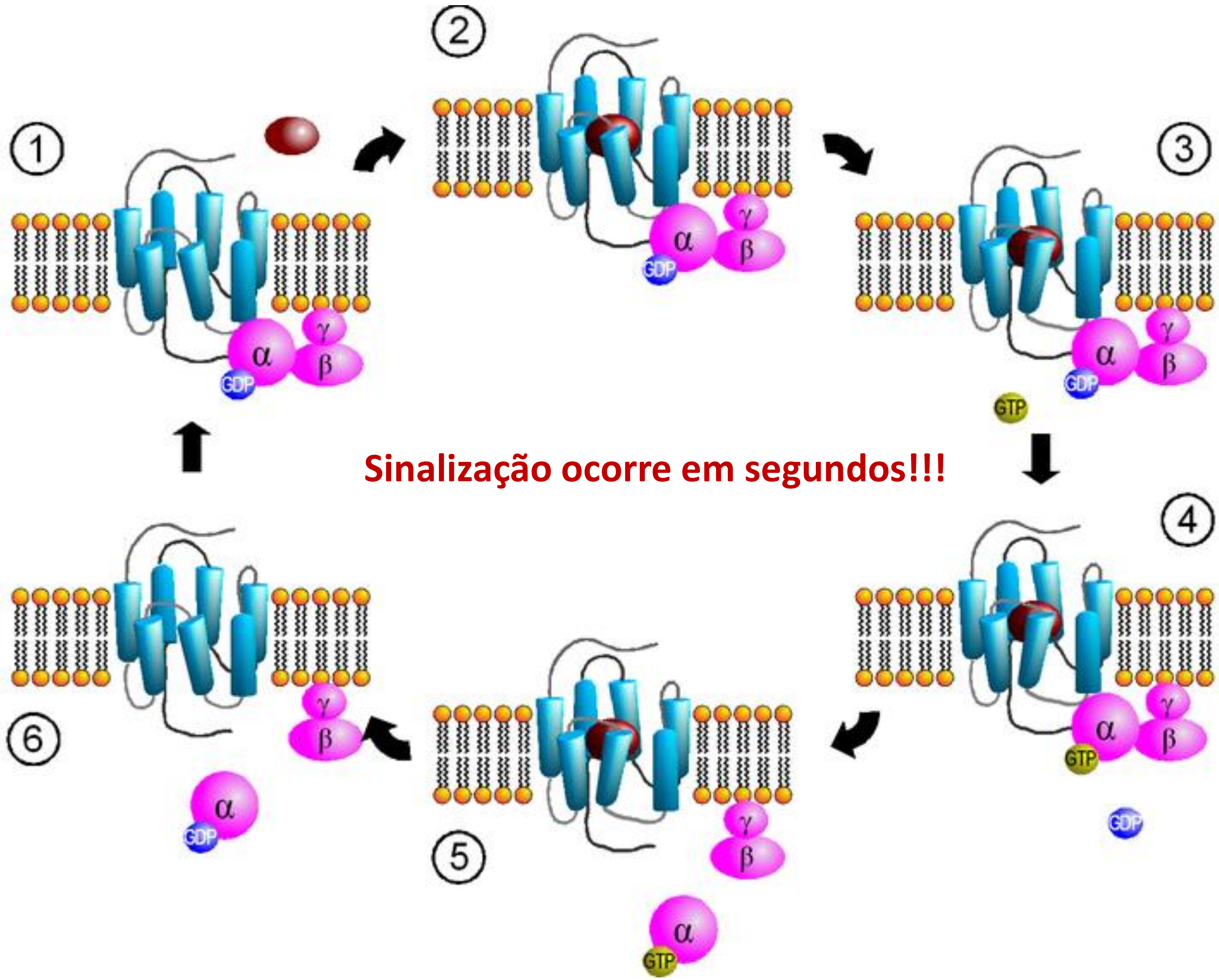


Subfamilies:
Ras
Rho
Rap
Cdc42

G proteínas

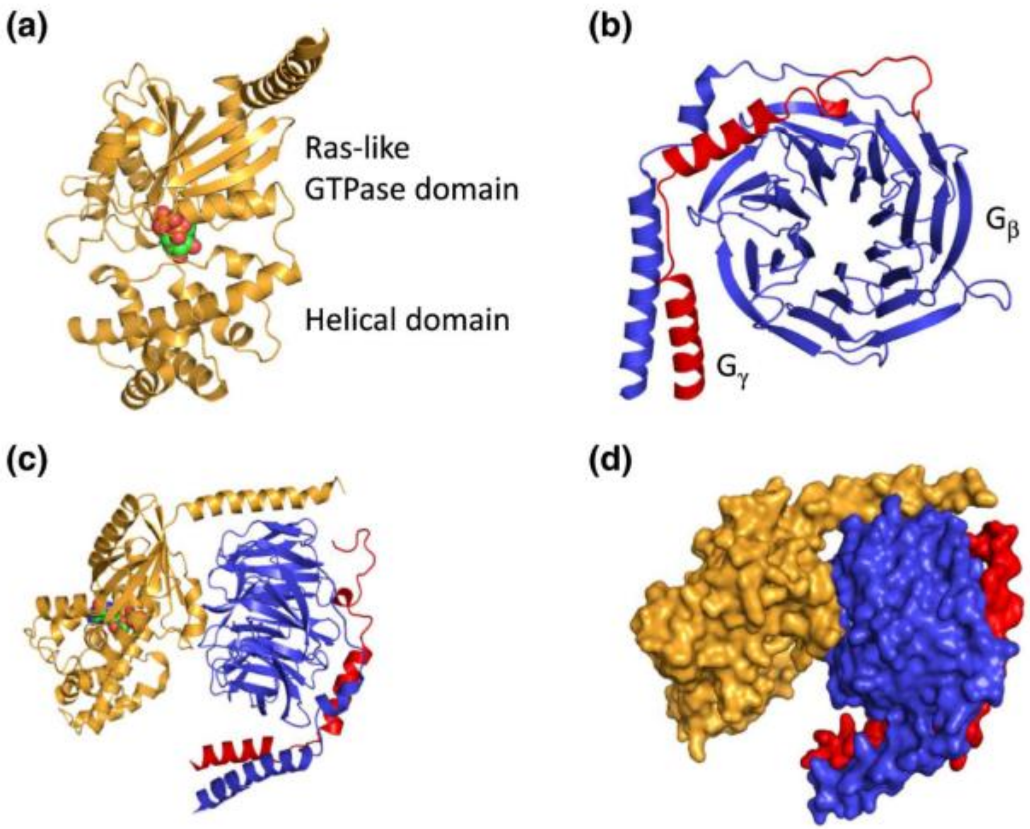

GDP
GTP
α GDP
β
γ
Inactive
α GTP
Active
β
γ
H_2O
P_i
α GDP
Inactive


G-Protein coupled receptor
α GDP
β
γ
GDP
GTP
β
γ
α GTP
H_2O
Pi


1
2
3
4
5
6
α
β
γ
GDP
GTP
Sinalização ocorre em segundos!!!

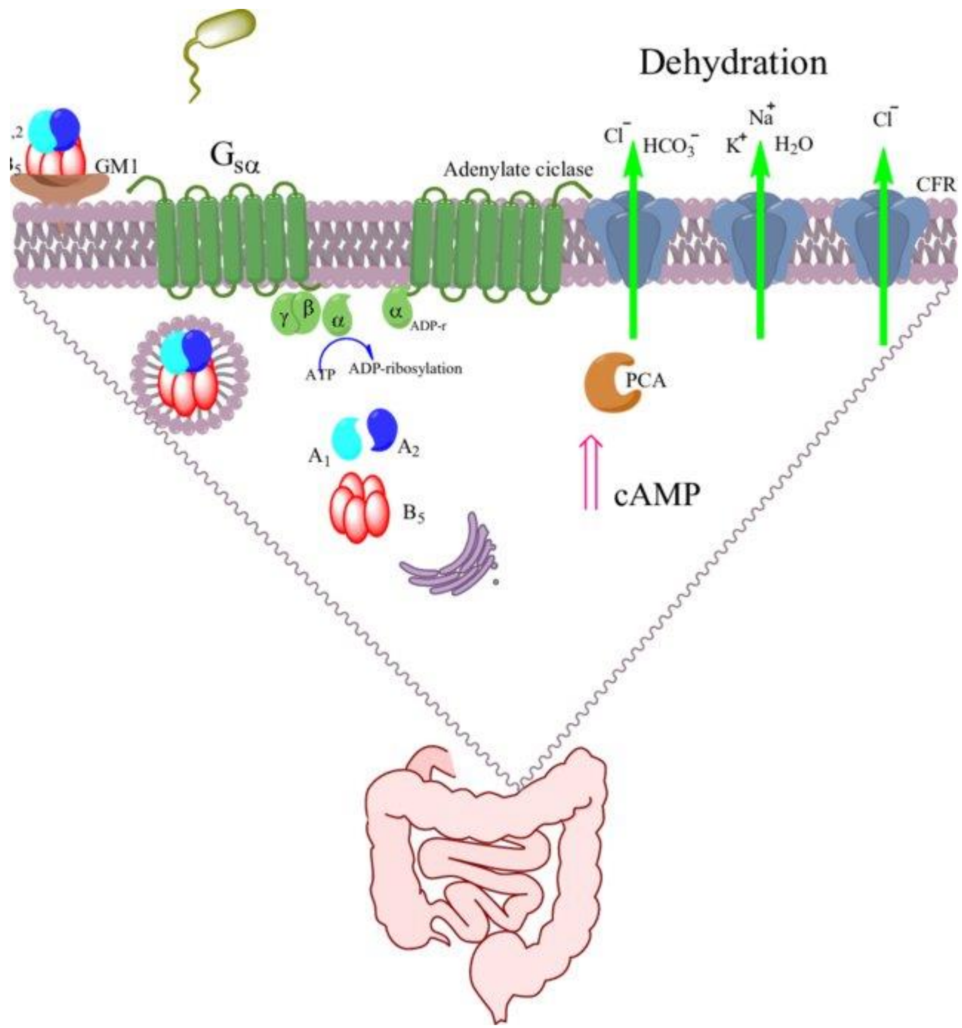
Regulation, Signaling and Physiological Functions of G-proteins

Viktoriya Syrovatkina, **Kamela O. Alegre**, **Raja Dey**, and **Xin-Yun Huang**[*]
Department of Physiology and Biophysics, Weill Cornell Medical College of Cornell University,
1300 York Ave, New York, NY 10065



Management of Secretory Diarrhea

Chapter · January 2012
DOI: 10.5772/28528 · Source: InTech



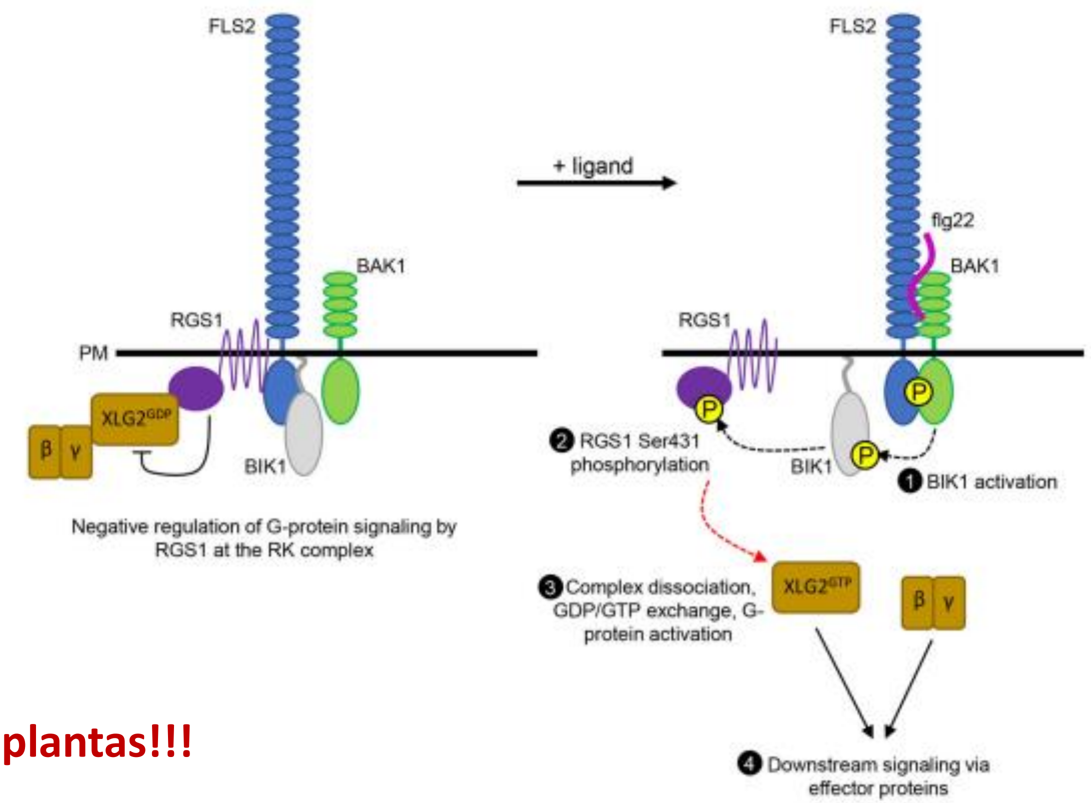
Modelo proposto por Velasquez C.

RESEARCH HIGHLIGHT

Plant G-protein activation: connecting to plant receptor kinases

Kyle W. Bender[1] and Cyril Zipfel[1]

Cell Research (2018) 28:697–698; https://doi.org/10.1038/s41422-018-0046-2



Vária um pouco em plantas!!!

Table 1 Receptor-like proteins known to function with G proteins in plants

Receptor/receptor-like protein	Biological processes or pathways	Species	Reference(s)
GCR1	ABA signaling, early seedling development, stress responses, flavonoid biosynthesis	*Arabidopsis*	12, 82, 133
GTG1/GTG2	ABA signaling	*Arabidopsis*	84
RGS1	D-glucose sensing and signaling	*Arabidopsis*	62, 127
MLO2	Immunity	*Arabidopsis*	66
ER	Response to necrotrophic fungus	*Arabidopsis*	65
CLV/FEA2	SAM development, stem cell proliferation	Maize, *Arabidopsis*	9, 40, 41, 135
NFR1/NFR5	Nodule formation	Soybean	95
FER	Stomatal movement and salinity response	*Arabidopsis*	141, 142
CERK1, FLS2, EFR, BAK1, BIR1	Immunity	*Arabidopsis*	2, 64, 116, 118
FLS2/BIK1	Immunity	*Arabidopsis*	58, 59, 118, 131, 138
ZAR1	Zygote asymmetric cell division and daughter cell fate	*Arabidopsis*	140
BRI1/BAK1	Sugar-responsive growth and development	*Arabidopsis*	86

Table 2 Proteins that interact with different components of heterotrimeric G proteins[a]

G-protein subunit	Interacting protein	Pathway/phenotype	Species	Reference(s)
Arabidopsis Gα (GPA1)	AtPirin 1	Interacts with a Pirin protein during early seedling growth and development	*Arabidopsis*	52
GPA1	Abscisic acid (ABA)-insensitive 1 (ABI1) and phospholipase Dα1 (PLDα1)	Interacts with ABI1 phosphatase and PLDα1 during ABA-dependent stomatal opening and closure	*Arabidopsis*	74
GPA1	Thylakoid formation 1 (THF1)	Interacts with THF1 in sugar signaling pathway	*Arabidopsis*	38
GPA1	Prephenate dehydratase 1 (PD1)	Interacts with PD1 during blue light–induced phenylalanine production	*Arabidopsis*	133
GPA1/*Arabidopsis* Gβ1 (AGB1)	PLDα1	Gα and Gβ both interact with PLDα1; PLDα1 also interacts with Regulator of G-protein signaling 1 (RGS1), and both proteins regulate the other's biochemical activity; PLDα1 and RGS1 also regulate GPA1's GTPase activity	*Arabidopsis*	97, 98, 146
GPA1/AGB1	Mitogen-activated protein (MAP) kinase and Receptor of activated protein C kinase 1 (RACK1)	G proteins interact with MAP kinases and RACK1 in activation of multiple defense and development pathways	*Arabidopsis*	19, 73, 105, 143
Rice Gα protein1 (RGA1)	Taihu Dwarf1 (TUD1)	Interacts with a ubiquitin ligase TUD1 to regulate brassinosteroid (BR) signaling	Rice	37
Pisum sativum Gα1 (PsGα1)	Phospholipase Cδ (PLCδ)	Interacts with PLCδ to regulate stress responses	Pea	75, 119
Triticum aestivum Gα (TaGa1)	Phosphoinositide phospholipase C1 (PI-PLC1)	Interacts with the calcium-binding protein Clo3 and a PI-PLC1	Wheat	48
Extra-large G protein (XLG)	Related to vernalization 1 (RTV1)	XLG2 interacts with RTV1 to control vernalization and flowering	*Arabidopsis*	36

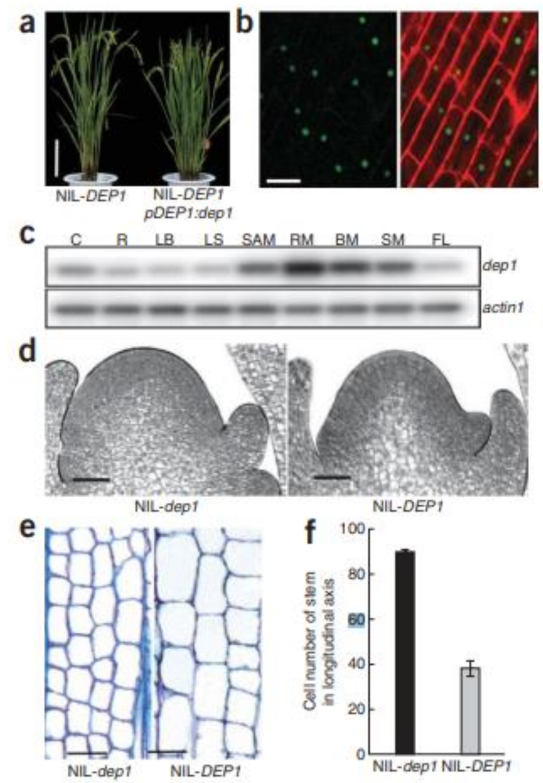
E muito outros...

nature genetics

Natural variation at the *DEP1* locus enhances grain yield in rice

DEPI é uma variante de Gγ

Efeito positivo na produtividade em arroz!



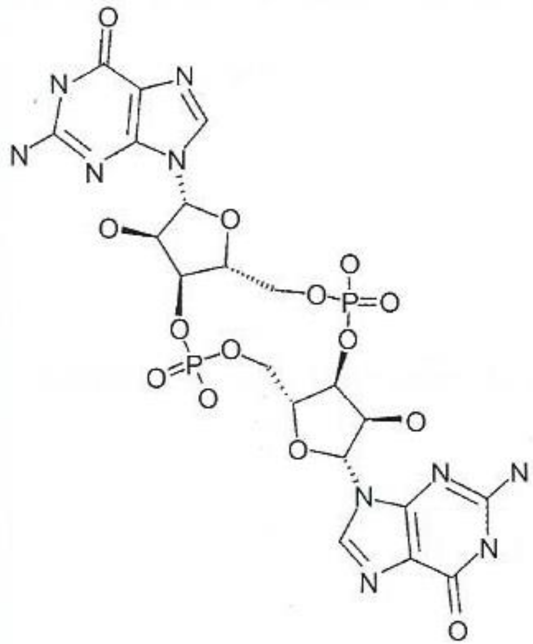
Journal of Experimental Botany, Vol. 64, No. 14, pp. 4517–4527, 2013
doi:10.1093/jxb/ert267
This paper is available online free of all access charges (see http://jxb.oxfordjournals.org/open_access.html for further details)

Journal of Experimental Botany
www.jxb.oxfordjournals.org

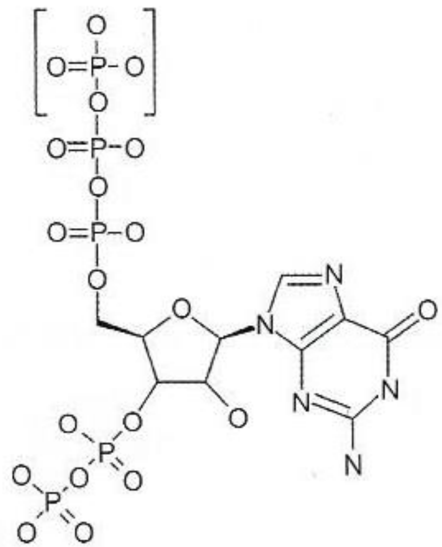
RESEARCH PAPER

Rice *DEP1*, encoding a highly cysteine-rich G protein γ subunit, confers cadmium tolerance on yeast cells and plants

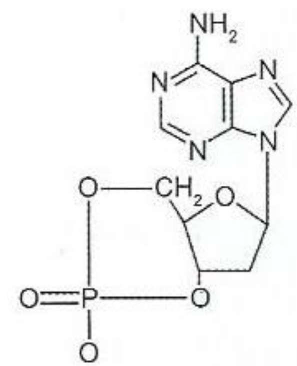
PEQUENOS SINALIZADORES



Di-GMP cíclico



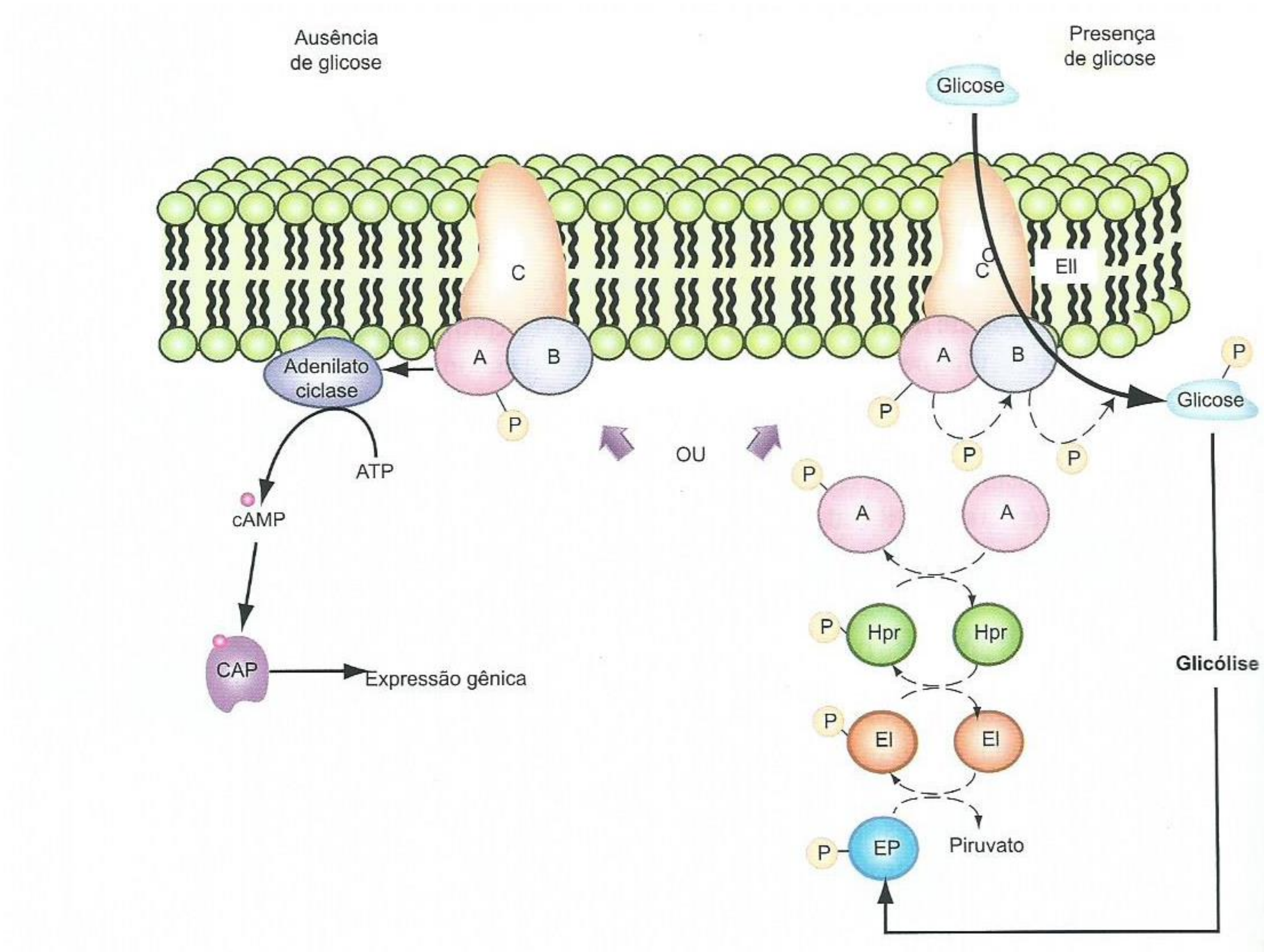
(p) ppGpp



AMP cíclico

Segundo - mensageiro: alcançam um certo limiar para gerar a resposta que é um novo sinal

cAMP – um caso clássifico...

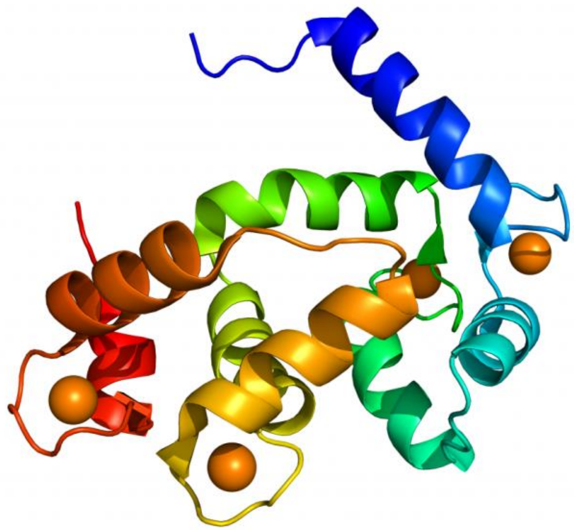


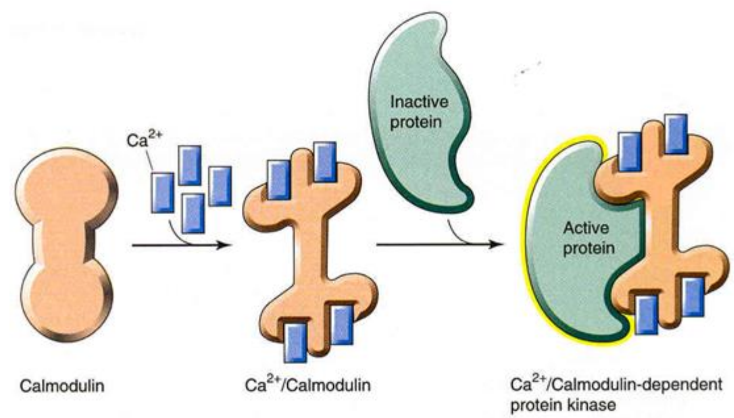
International Journal of
Molecular Sciences

Review

Molecular Mechanisms Underlying Ca^{2+}/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase Signal Transduction

Hiroshi Tokumitsu [1,*] and Hiroyuki Sakagami [2]





PRÓXIMA AULA

Controle da expressão em procariotos