



Sinalização Celular

Prof. Rafael V. C. Guido

Laboratório de Biologia Estrutural e Fármacos - LABEFar

IFSC – USP

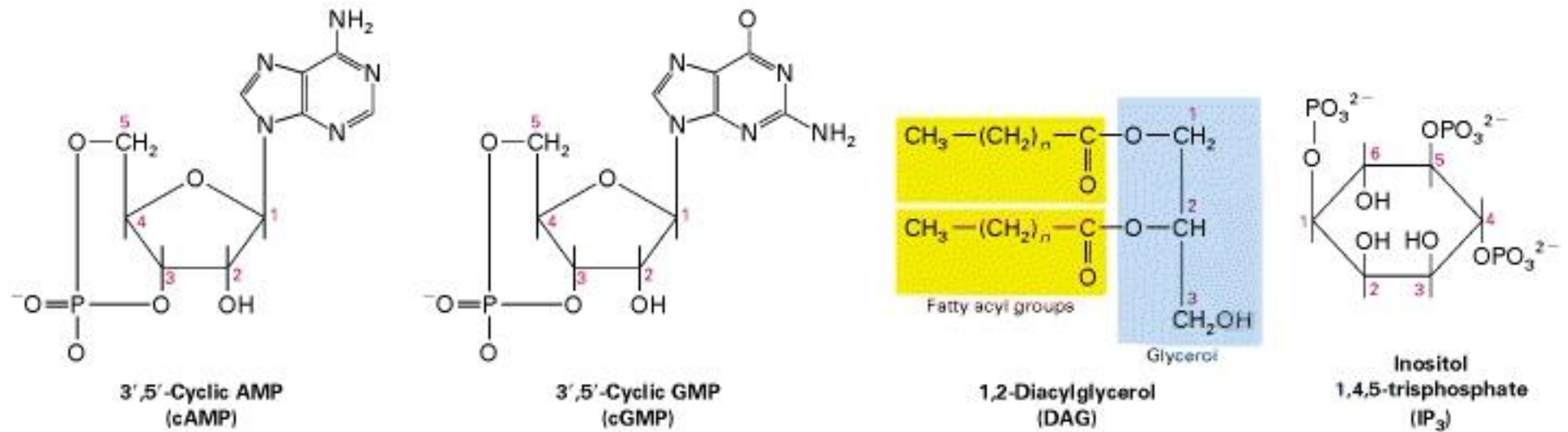
Receptores de superfície celular

- A maioria das moléculas sinalizadoras são grandes demais ou muito hidrofílicas;
- Não atravessam a membrana e ligam-se a receptores transmembrana.
- Agem na **transdução do sinal**: convertem um evento extracelular em sinal intracelular que alteram o comportamento da célula-alvo

Quem são os “atores” intracelulares que participam da sinalização?

- Moléculas pequenas: “segundos mensageiros”;
 - Ex. cAMP, cGMP, Cálcio, etc.
- Proteínas de sinalização intracelular:
 - Ex.: quinases/fosfatases; proteínas de ligação a GTP

Mediadores intracelulares pequenos: segundos mensageiros

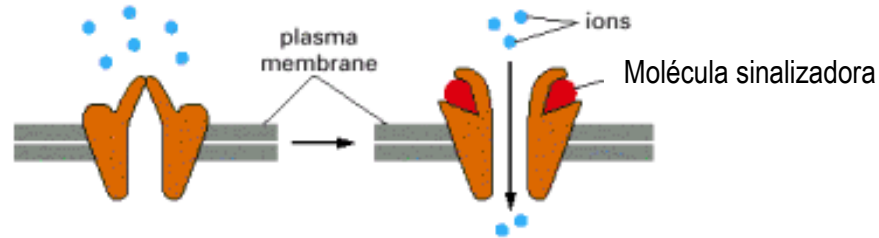


Pequenas moléculas liberadas ou formadas no citosol em resposta a um sinal extracelular;

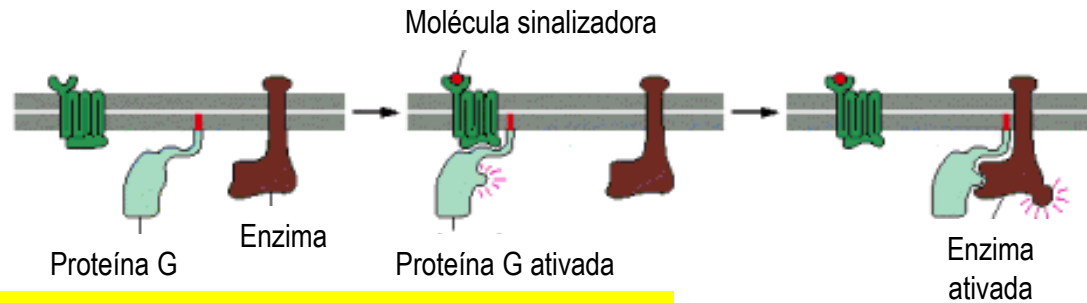
Ajudam a propagar o sinal dentro da célula.

Principais classes de receptores de superfície celular

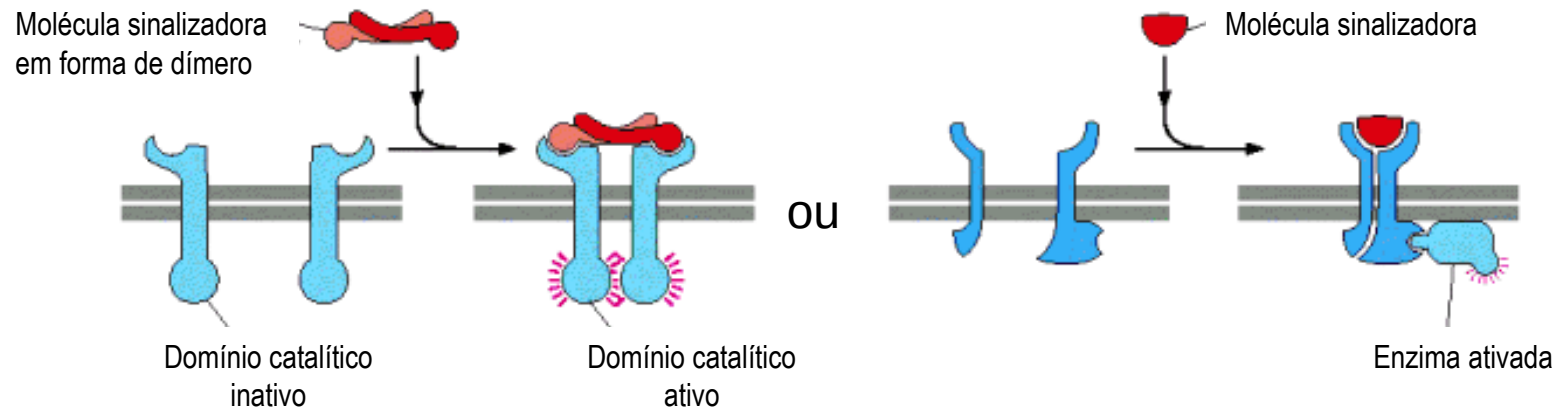
Receptor associado a canal iônico



Receptor associado à proteína G

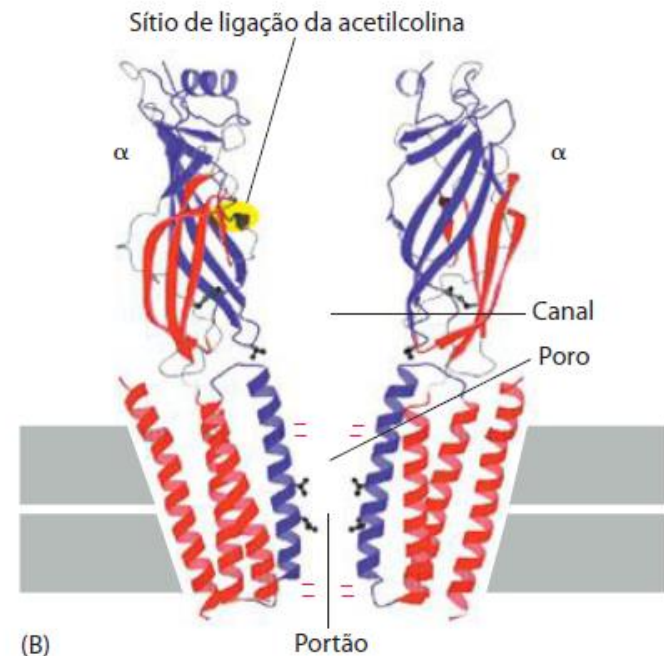
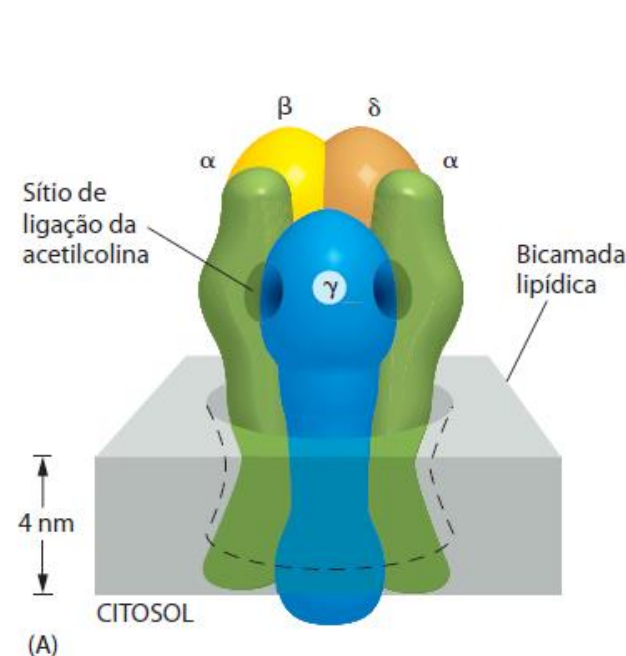
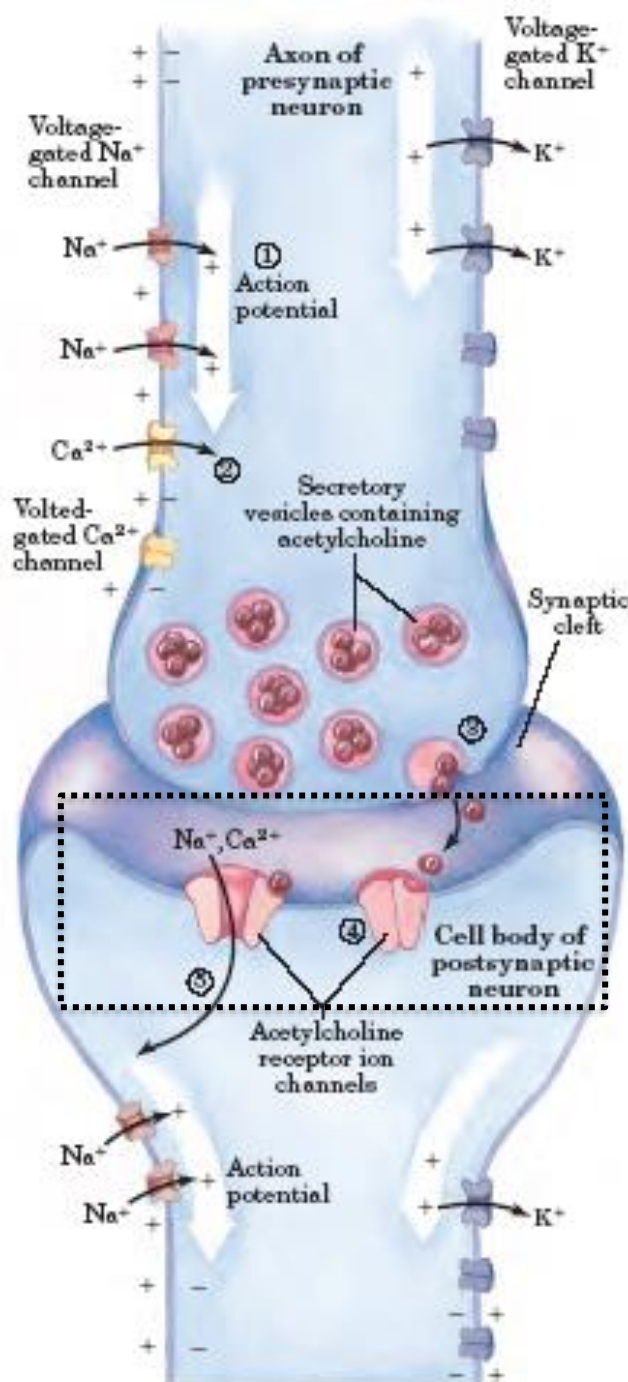


Receptor associado a enzimas



Receptor ligado a canal iônico: exemplo da acetilcolina

Os canais iônicos controlados por transmissor são especializados em converter rapidamente os sinais químicos extracelulares em sinais elétricos

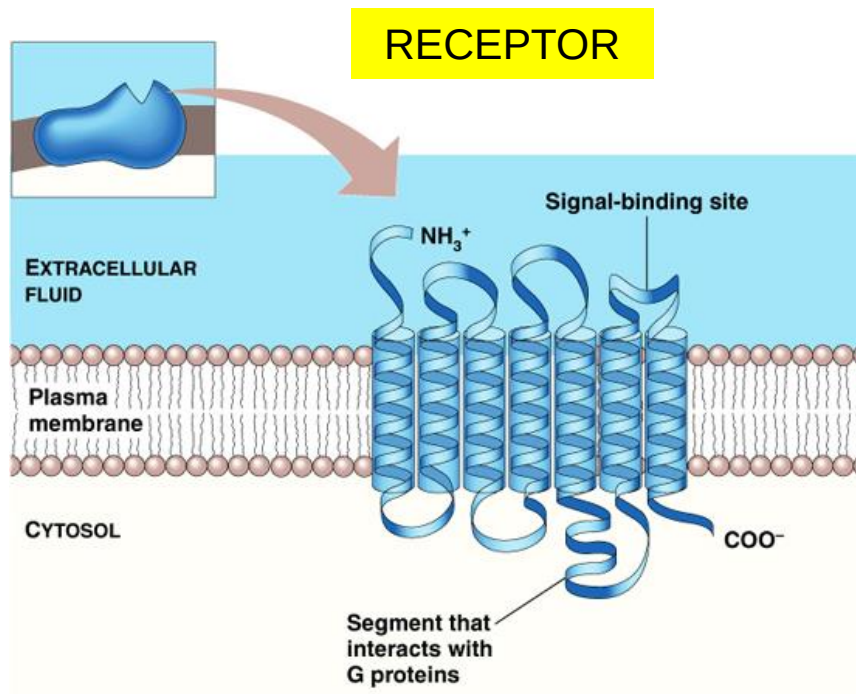


Receptores ligados à proteínas G (GPCR)

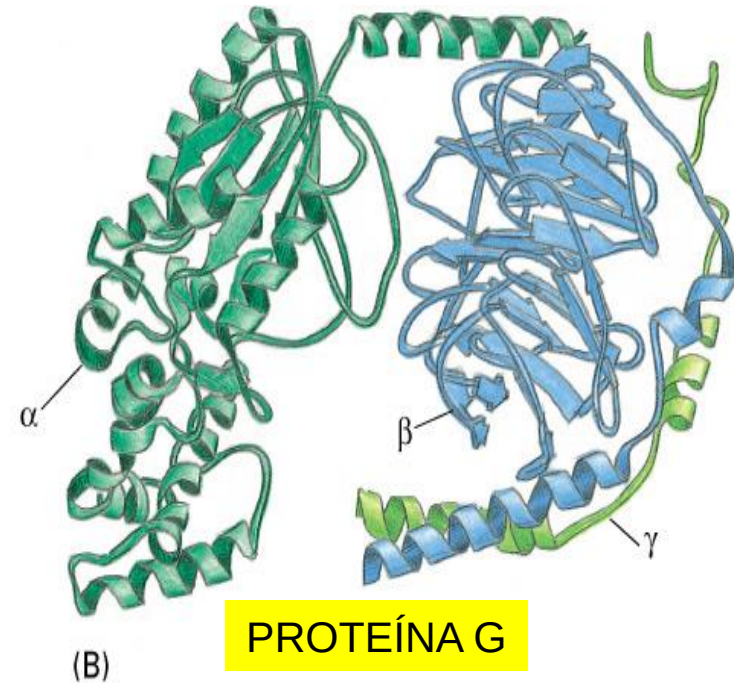
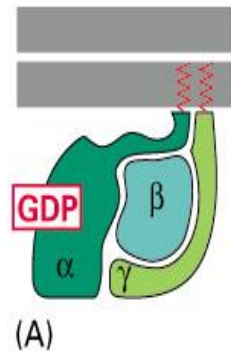
Receptores de superfície: família + numerosa (mais de 700 GPCRs em humanos)

Grande diversidade de moléculas sinalizadoras (proteínas, pequenos peptídeos, derivados de aminoácidos, ácidos graxos, fótons de luz)

Sinalização através de receptores associados à proteínas G

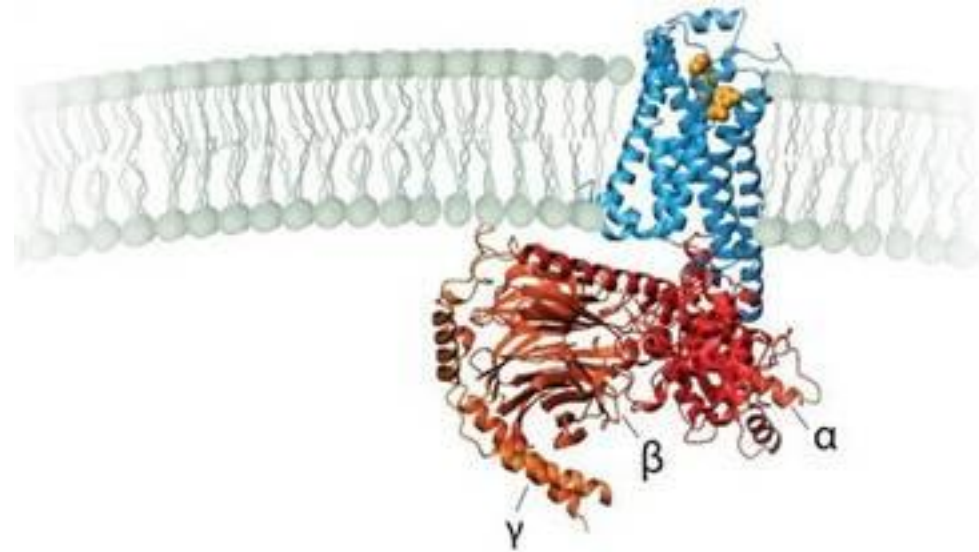


Proteína transmembrana sete-passos



Nobel Prize - 2012

- **Robert Lefkowitz** and **Brian Kobilka** are awarded the 2012 Nobel Prize in Chemistry for groundbreaking discoveries that reveal the inner workings of an important family of such receptors: G-protein-coupled receptors (GPCR).

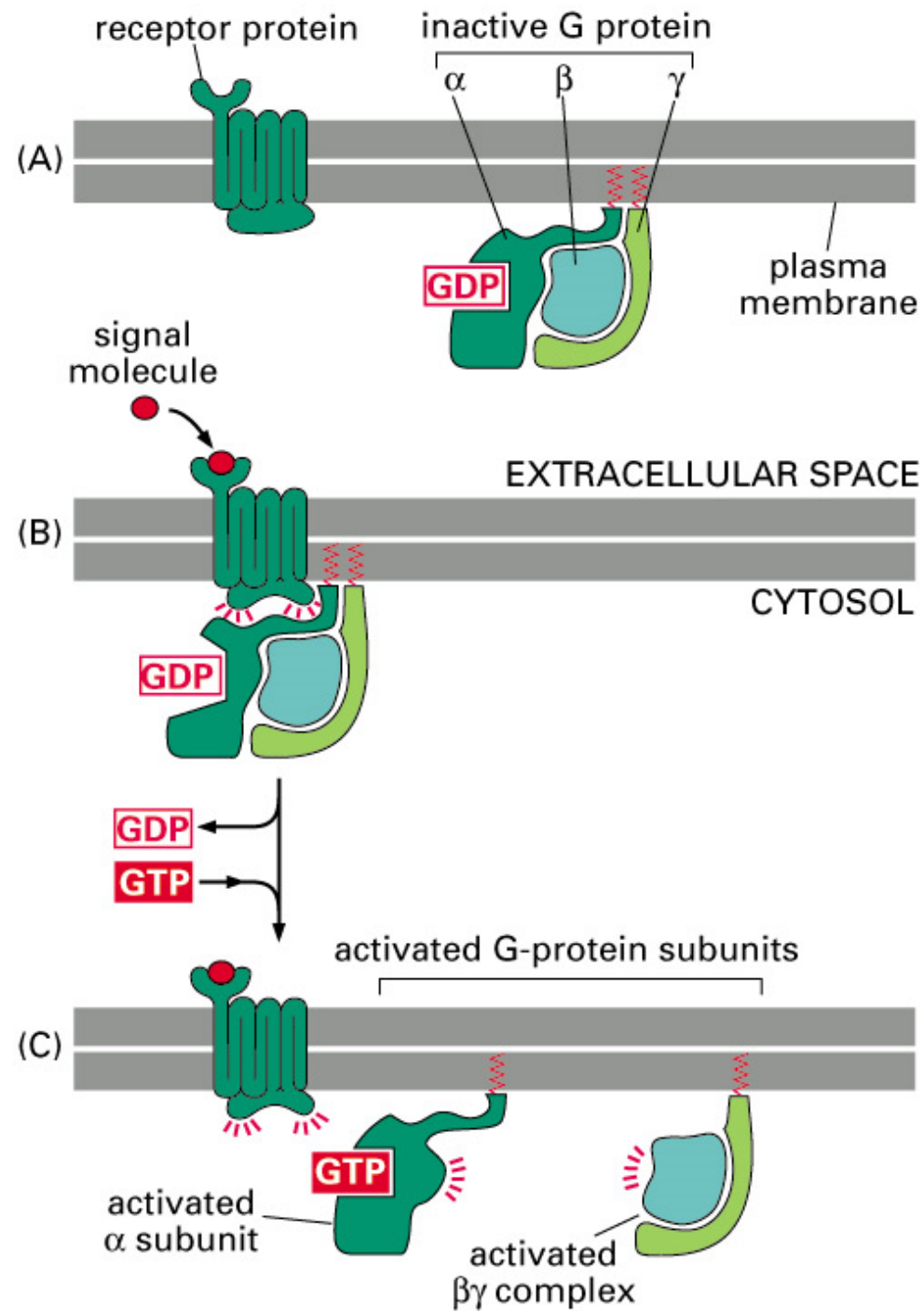


An illustration shows the crystal structure of an activated beta-adrenergic receptor, as mapped out by Brian Kobilka and his colleagues.

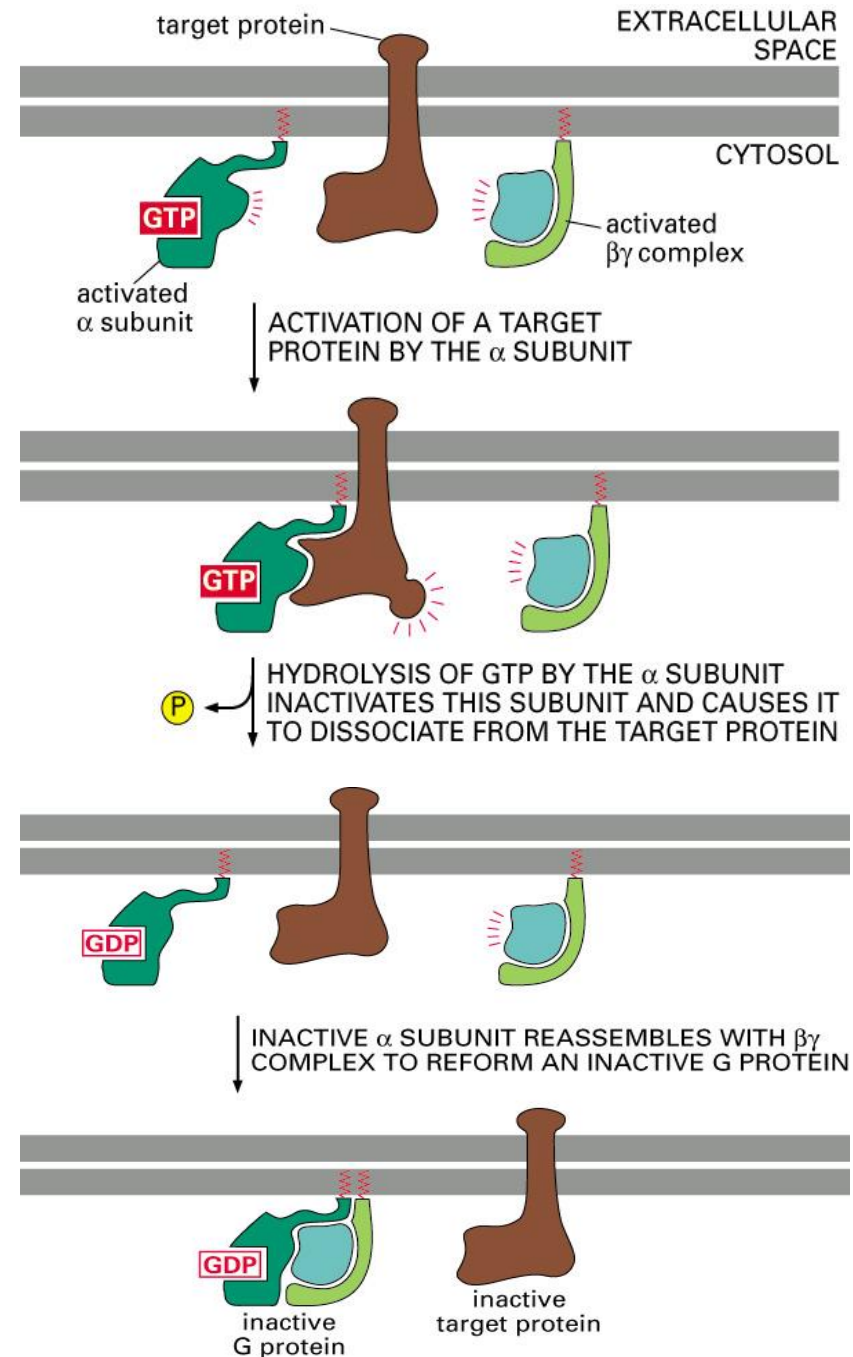


R. J. Lefkowitz & B. Kobilka

Sinalização via proteína G



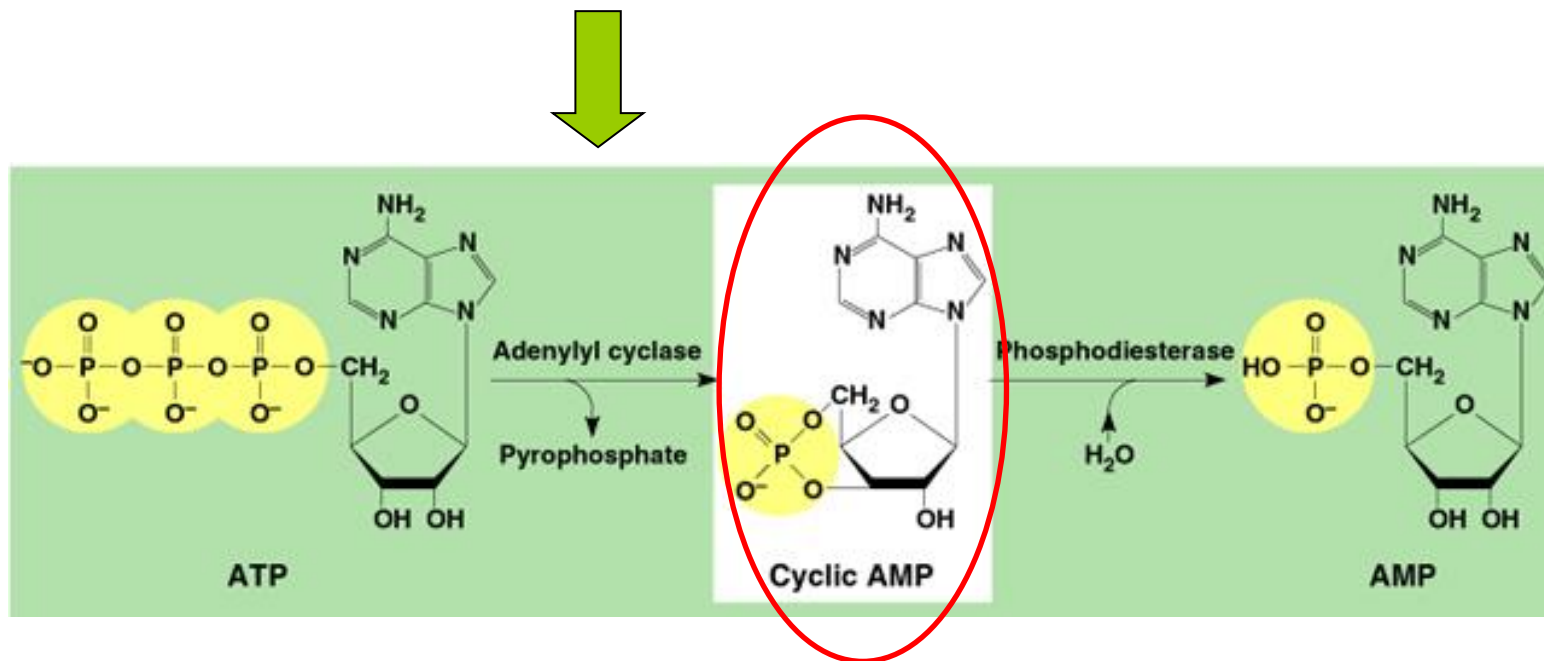
Inativação da subunidade α da proteína G



Proteínas G podem :

- regular canais iônicos;
- ativar enzimas

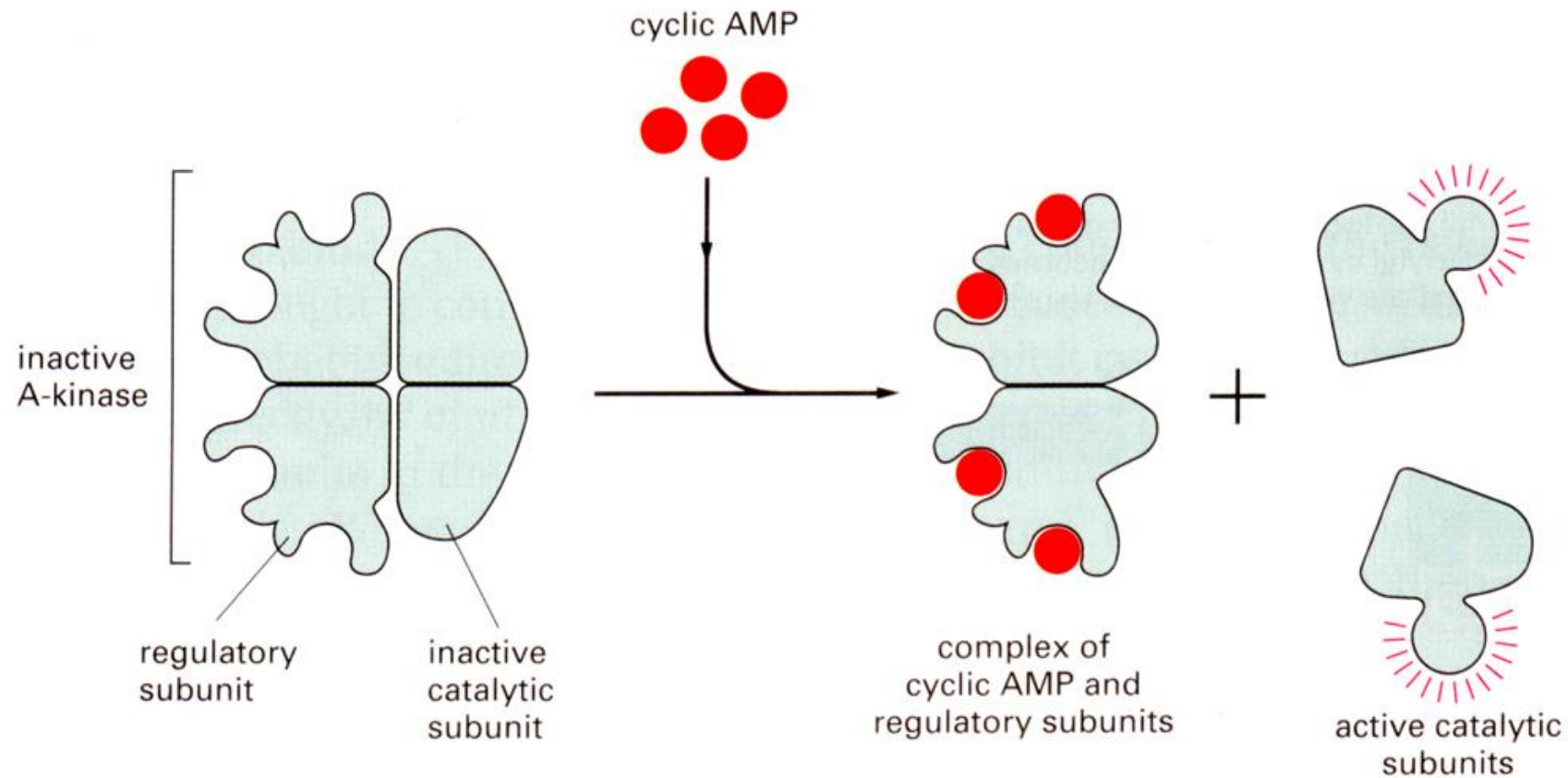
Exemplo: adenilil ciclase



AMP-cíclico exerce seus efeitos na maioria das células animais principalmente pela ativação da proteína kinase AMPc dependente (PKA)

Ativação da PKA

(proteína quinase dependente de AMP-cíclico)

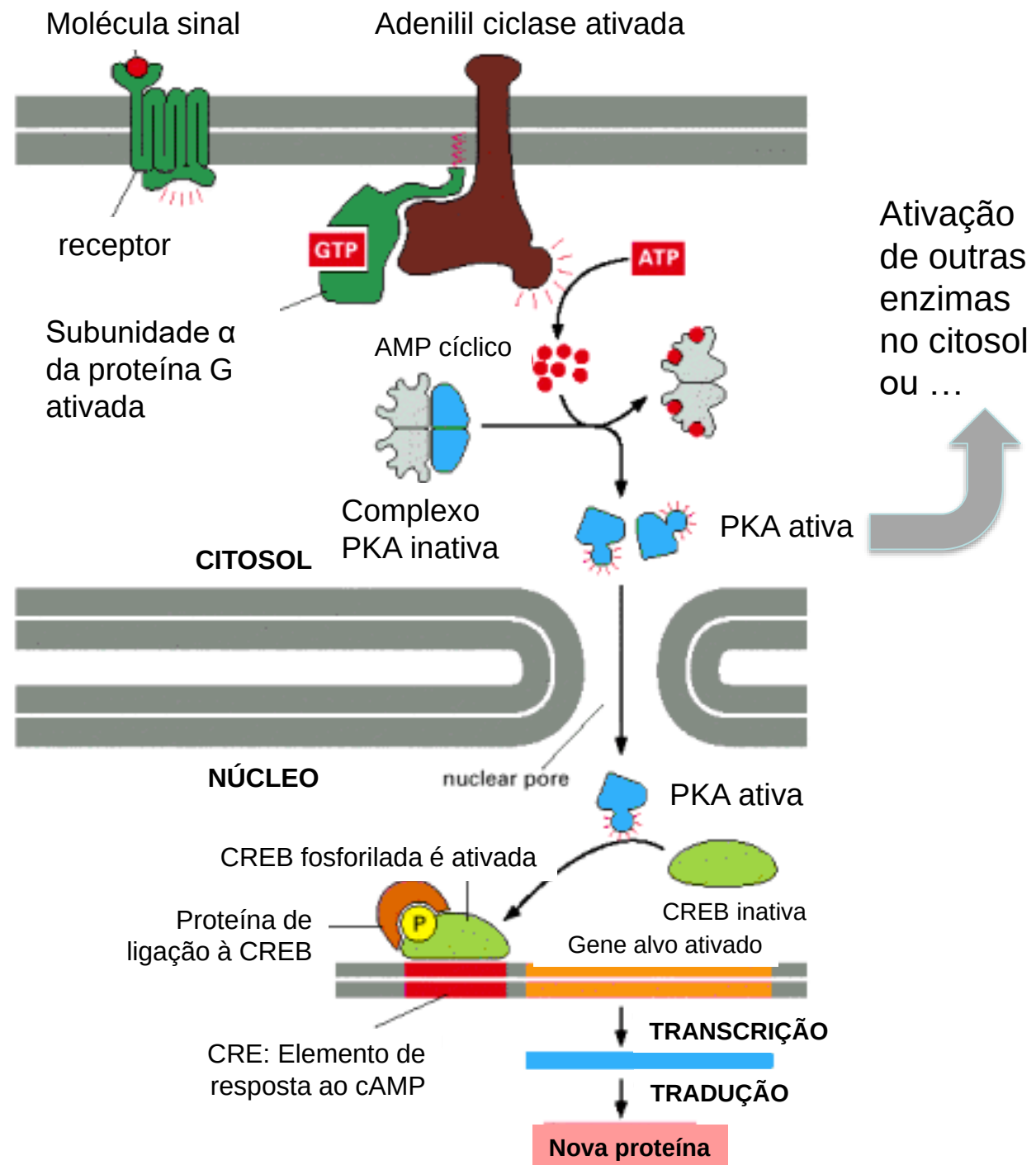


PKA fosforila Ser ou Thr específicas em proteínas-alvo

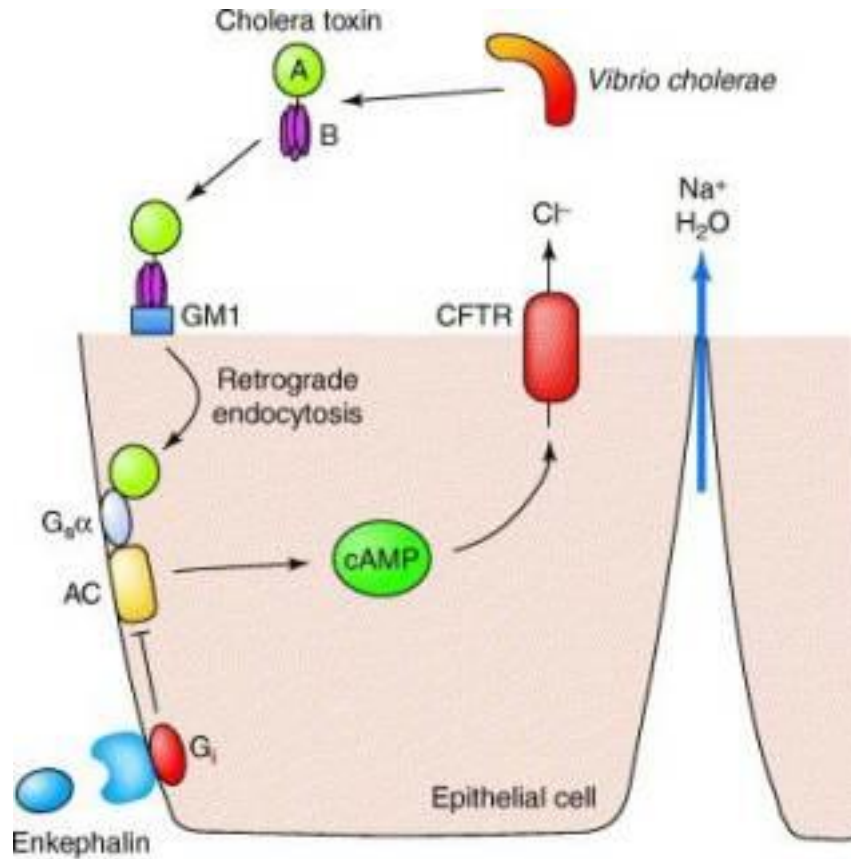
Proteínas G agindo em conjunto com a adenilil ciclase

PKA = proteinaquinase dependente de AMPc

CREB= proteína regulatória



Ação da toxina da cólera



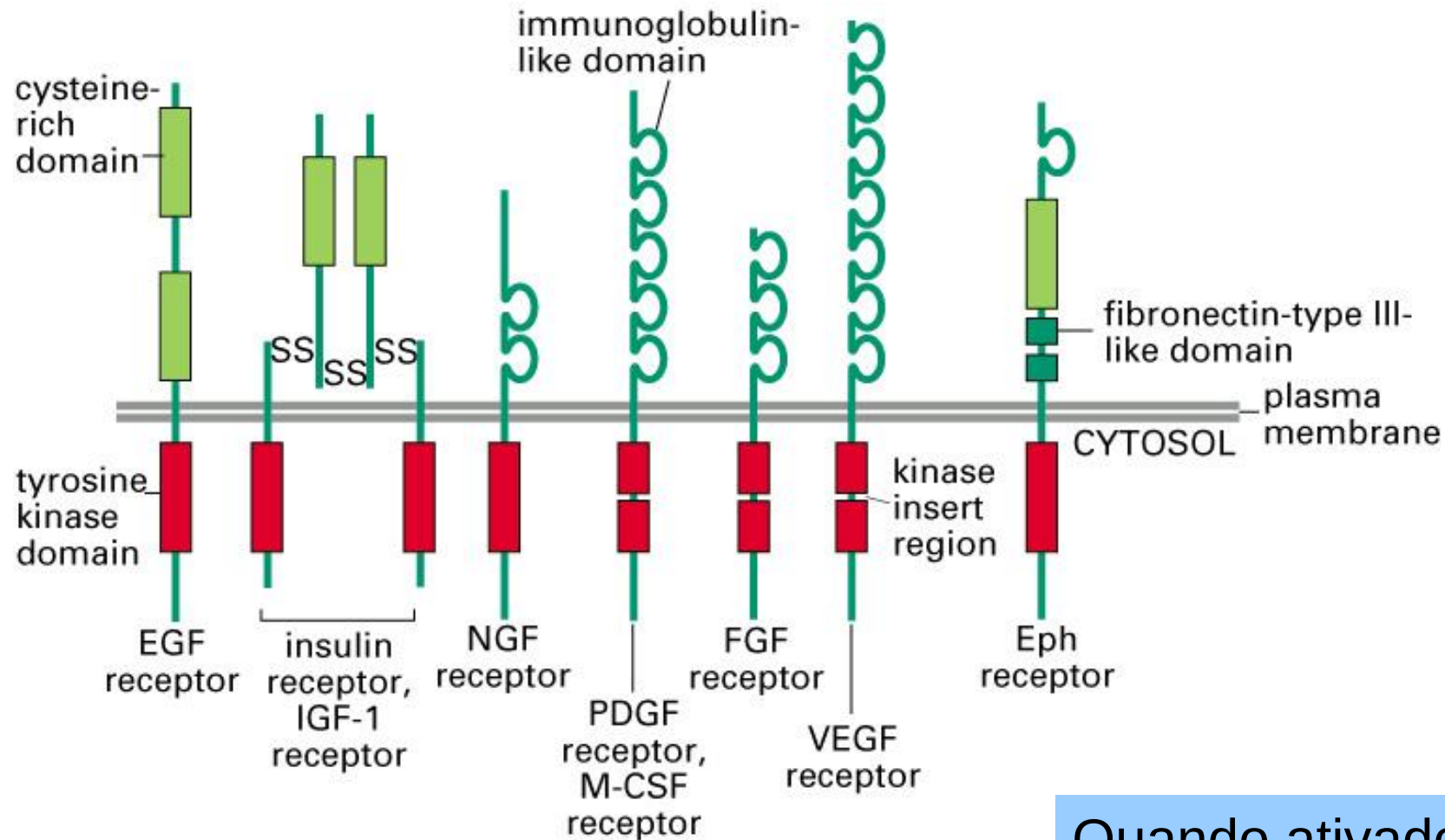
A toxina altera a subunidade α da proteína Gs (por ribosilação);
↓
Impede a hidrólise do GTP;
↓
Aumenta a [cAMP]
↓
Provoca efluxo de Cl⁻ e água para a luz intestinal

Ação da toxina da cólera: A, B (subunidades da toxina); GM1 (GM1 receptor gangliosídeo); G_sα (subunidade alfa da proteína G estimulatória); AC (adenilato ciclase); G_i (subunidade alfa da proteína G inibitória); cAMP (AMP cíclico); CFTR (regulador de condutância transmembrana de fibrose cística). *Trends Pharmacol Sci.* 26, J. R. Thiagarajah and A. S. Verkman, *New Drug Targets for Cholera Toxin*, PP. 172-5, 2005.

Receptores ligados a enzimas

- Tirosina quinase (RTK)
 - Associados à tirosina quinase
 - Tirosina fosfatase
 - Serina-Treonina quinase
 - Guanilil ciclase
 - Associados à histidina quinase
 - Tirosina-fosfatases similares à receptor
- Respondem às proteínas extracelulares que regulam crescimento, proliferação, diferenciação e sobrevivência das células e tecidos animais;
 - Medeiam reconfigurações rápidas do citoesqueleto;
 - Possuem apenas um segmento transmembrana.

Receptores tirosina-quinase



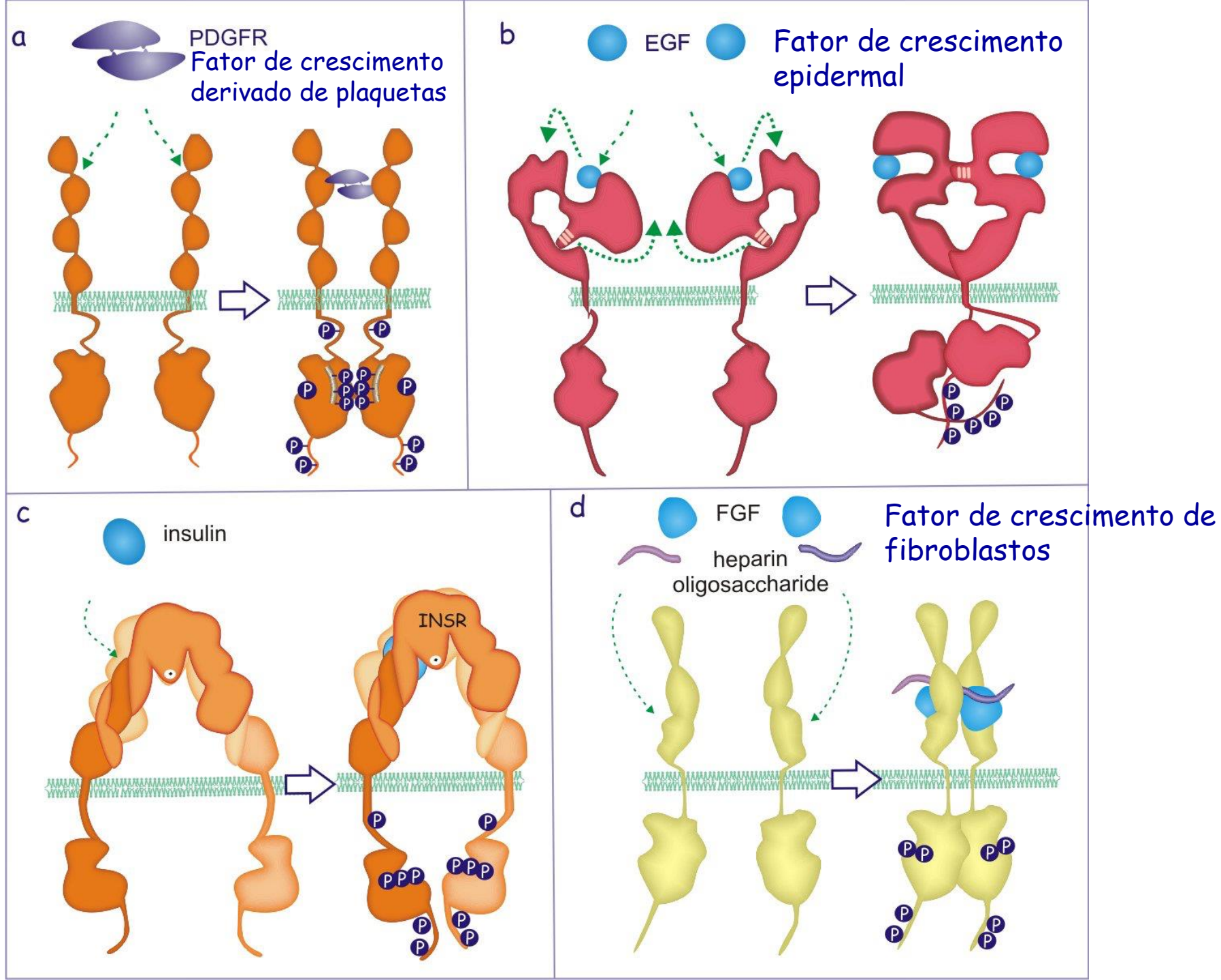
sinai

EGF - Fator de crescimento epidermal
IGF - Fator de crescimento tipo insulina
NGF - Fator de crescimento neuronal
PDGF - Fator de crescimento derivado de plaquetas
FGF - Fator de crescimento de fibroblastos
VEGF - Fator de crescimento do endotélio vascular

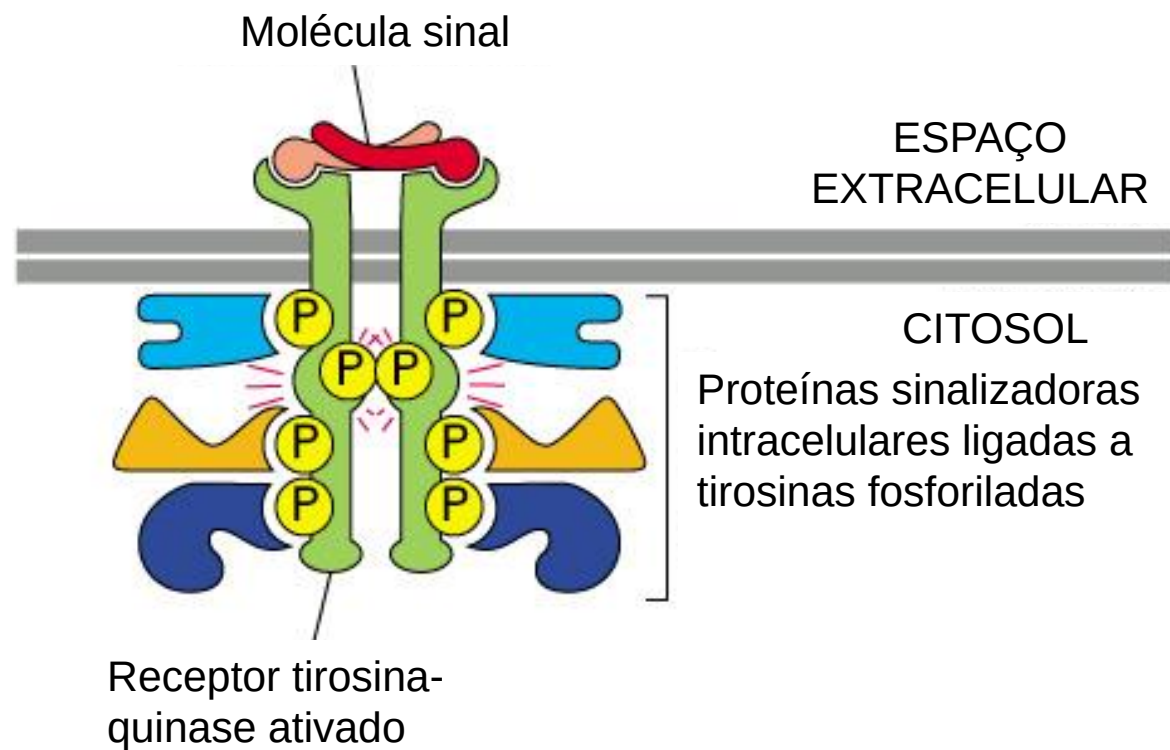
Quando ativados
se autofosforilam

Diferentes estratégias de dimerização

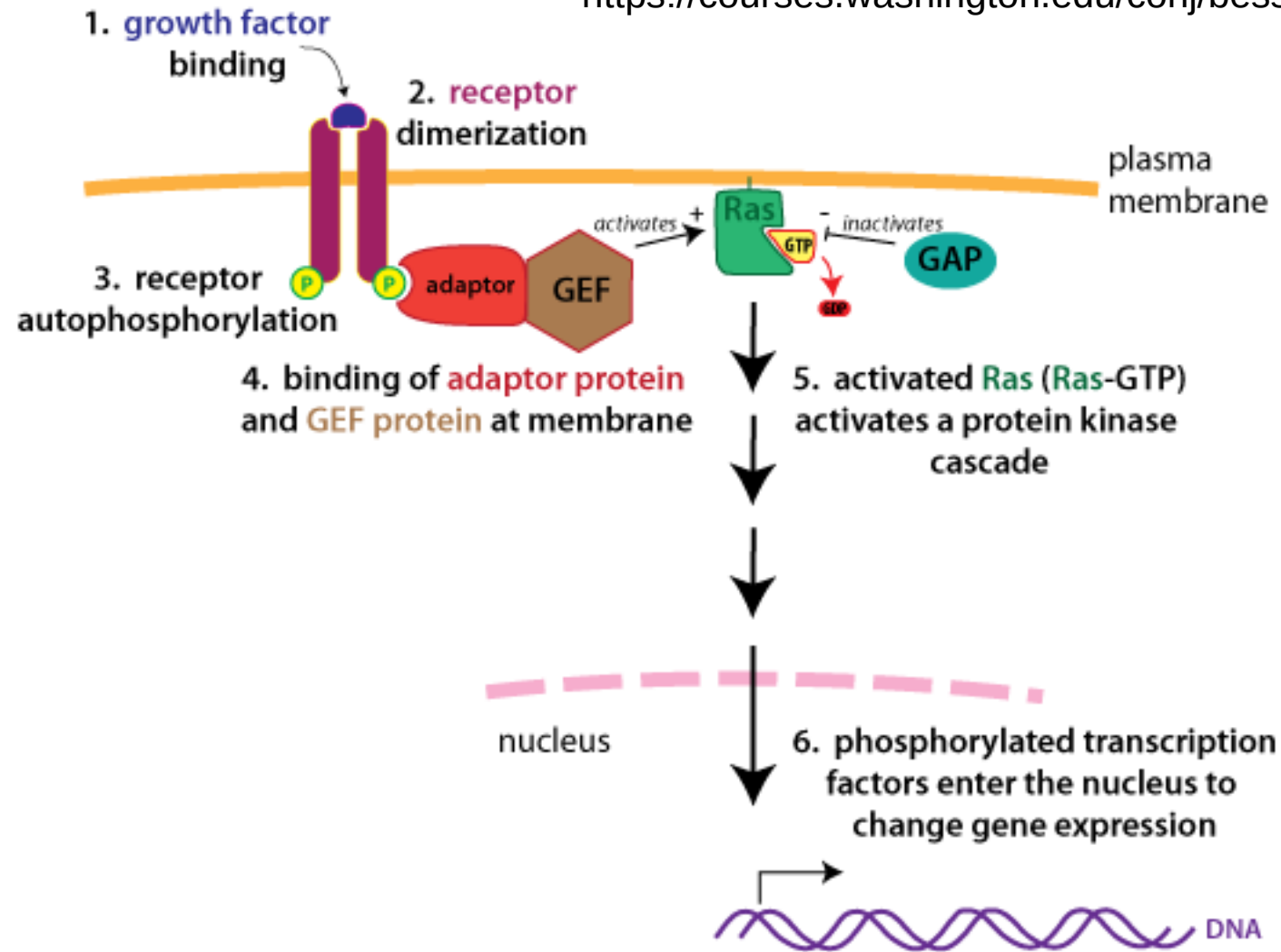
<http://www.cellbiol.net/ste/rpimages.php>



Ativação de um receptor Tirosina - quinase pode resultar na agregação e ativação de diversas proteínas e amplificação do sinal



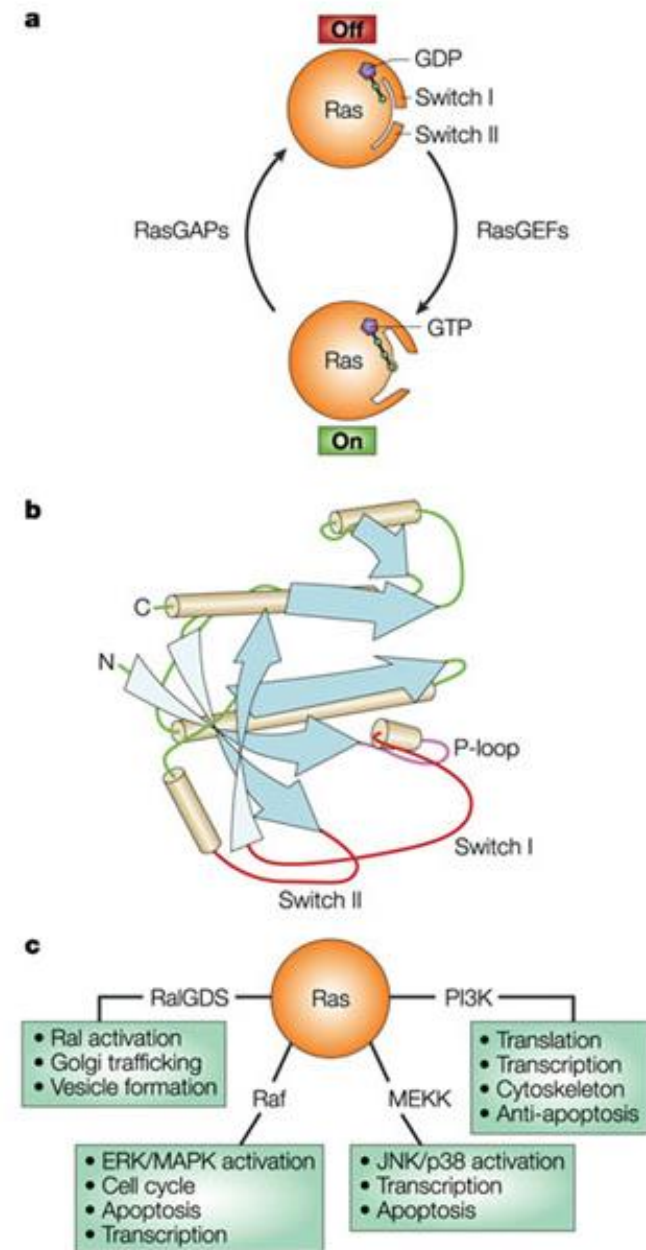
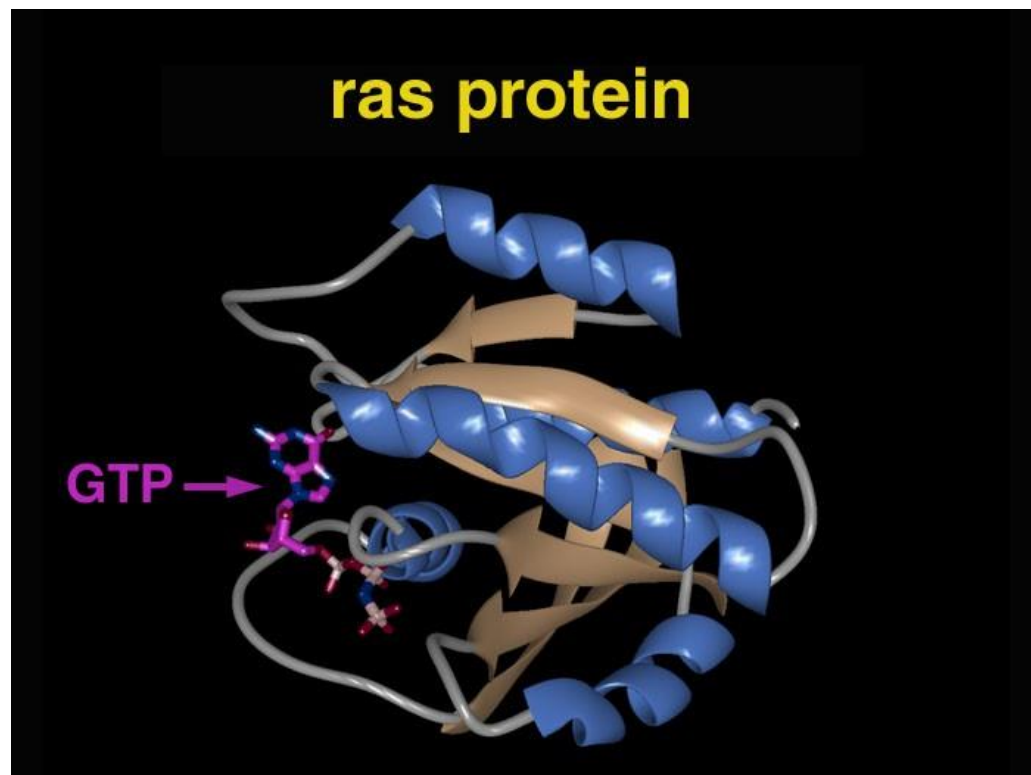
Desativação do sinal: por tirosinofosfatases, comumente, ou endocitose e degradação do receptor.



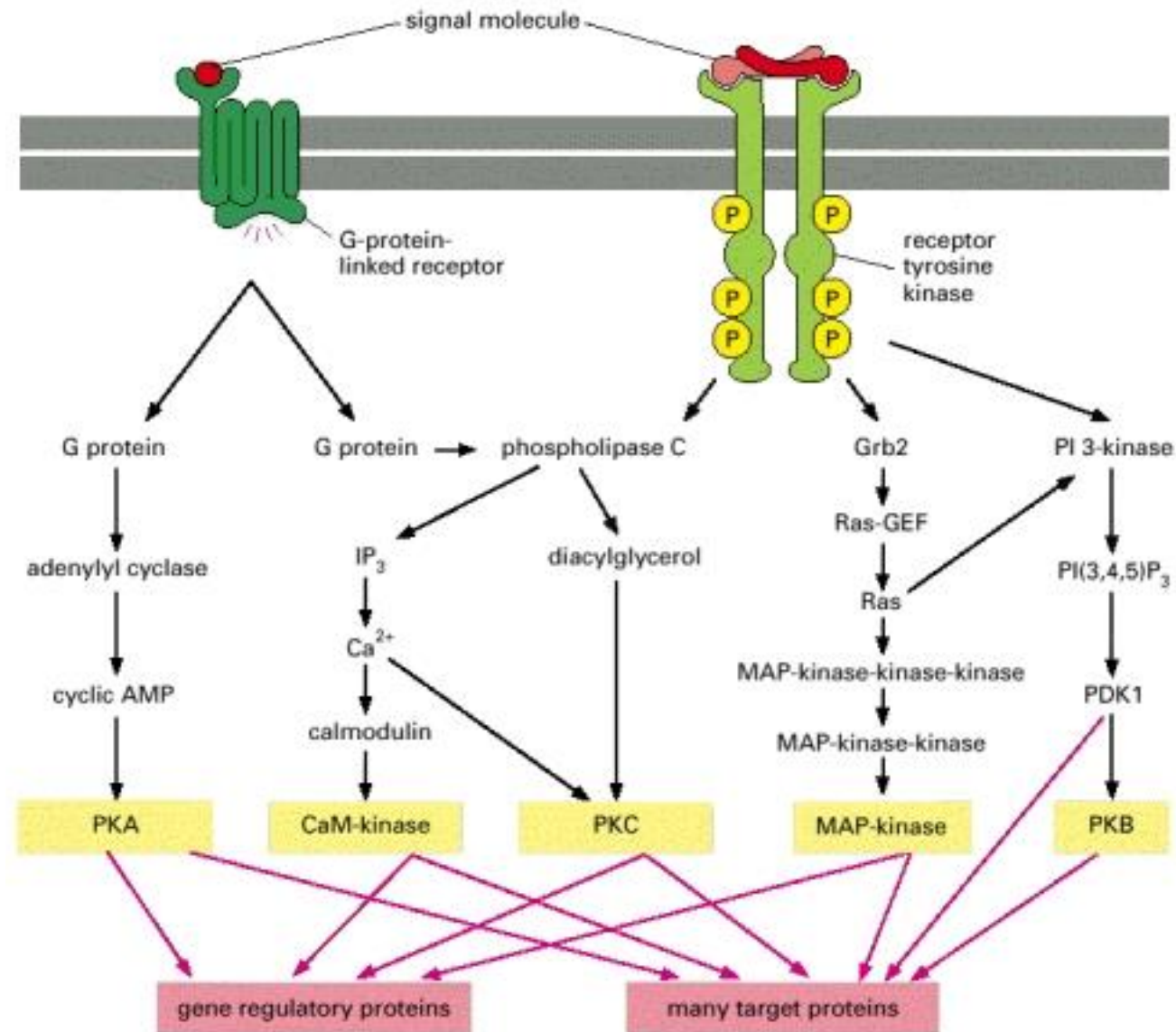
Ras-GAPs e Ras-GEFs controlam e regulam a atividade de Ras
Eventos de sinalização rápidos precisam ser convertidos para durar
Comumente Ras está acoplada a um:
módulo **Proteína Kinase Ativado por Mitógeno (MAPK)**

A rota principal de sinalização dos receptores tirosinoquinases para o núcleo segue a rota de ativação da **Ras**:

Ras pode difundir coordenadamente o sinal ao longo de várias vias de sinalização diferentes



Cinco vias de sinalização paralelas ativadas por GPCR e/ou RTKs



Sinalização celular

