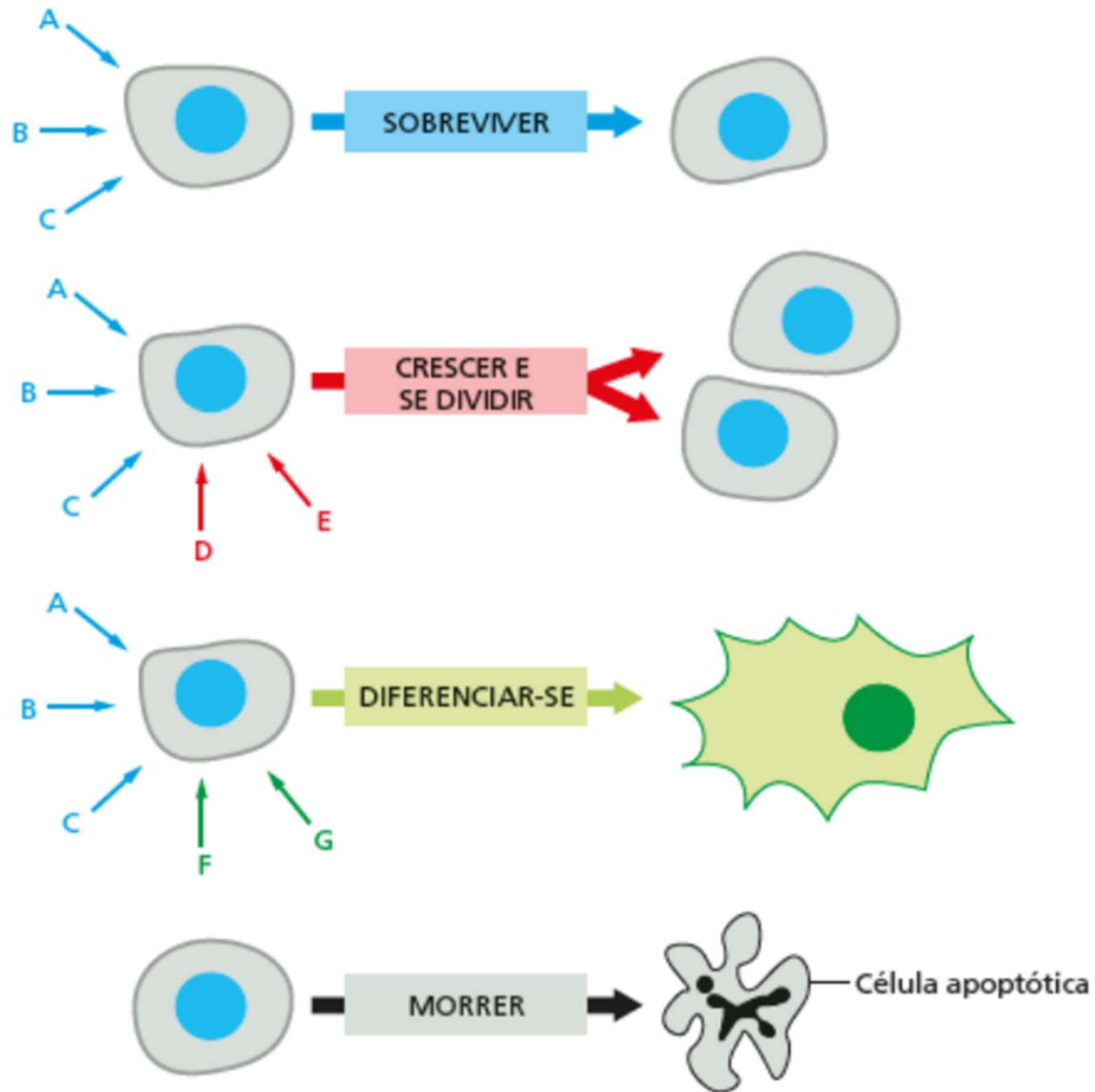


Sinalização Celular

A célula animal depende de múltiplos sinais extracelulares

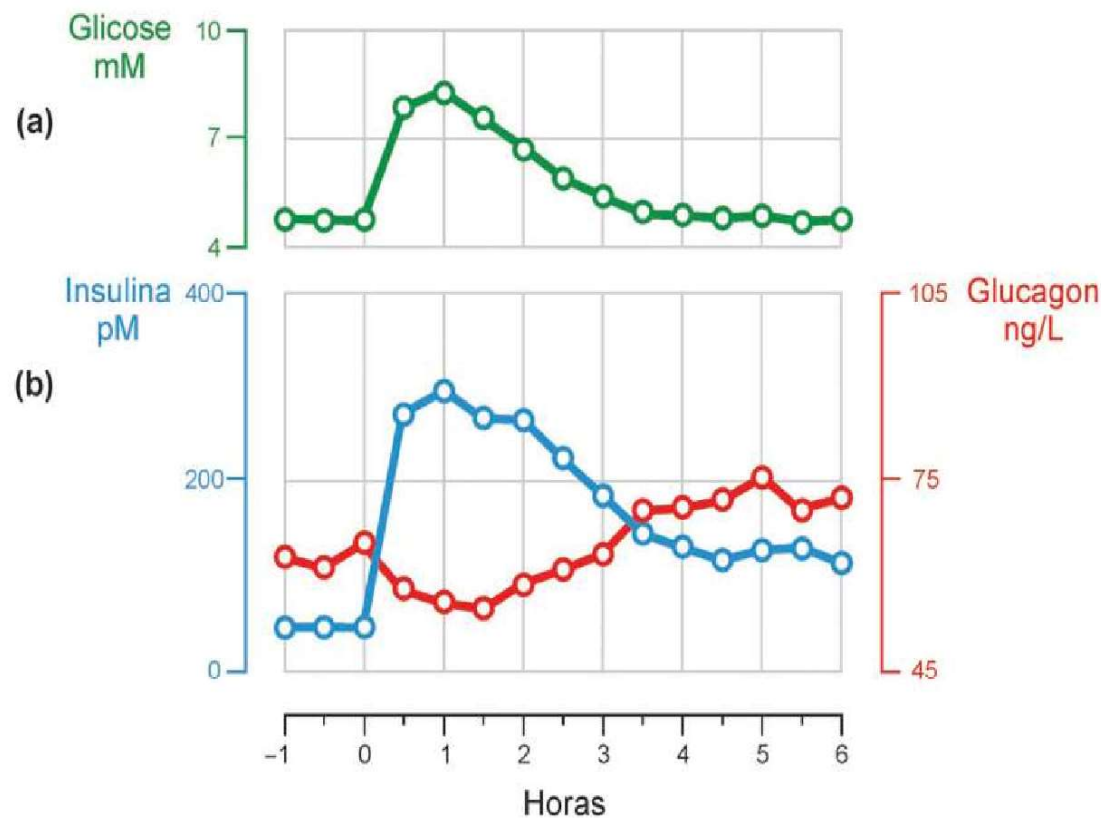


O corpo precisa manter os níveis de glicose no sangue

	Glicose	Ácidos graxos	Corpos cetônicos
Cérebro	+		+
Hemáceas	+		
Medula renal	+		
Fígado	+	+	
Tecido adiposo	+	+	
Músculos esqueléticos e cardíacos	+	+	+
Córtex renal	+	+	+

* O cérebro somente consome glicose e, após jejum prolongado, corpos cetônicos

A insulina e glucagon sinalizam o nível de glicose no sangue



- A **insulina** é liberada em após as refeições, e indica para as células que há glicose em **abundância**
- O **glucagon** é liberado em jejum, e indica para as células que é necessário **economizar** energia

Transdução de Sinal

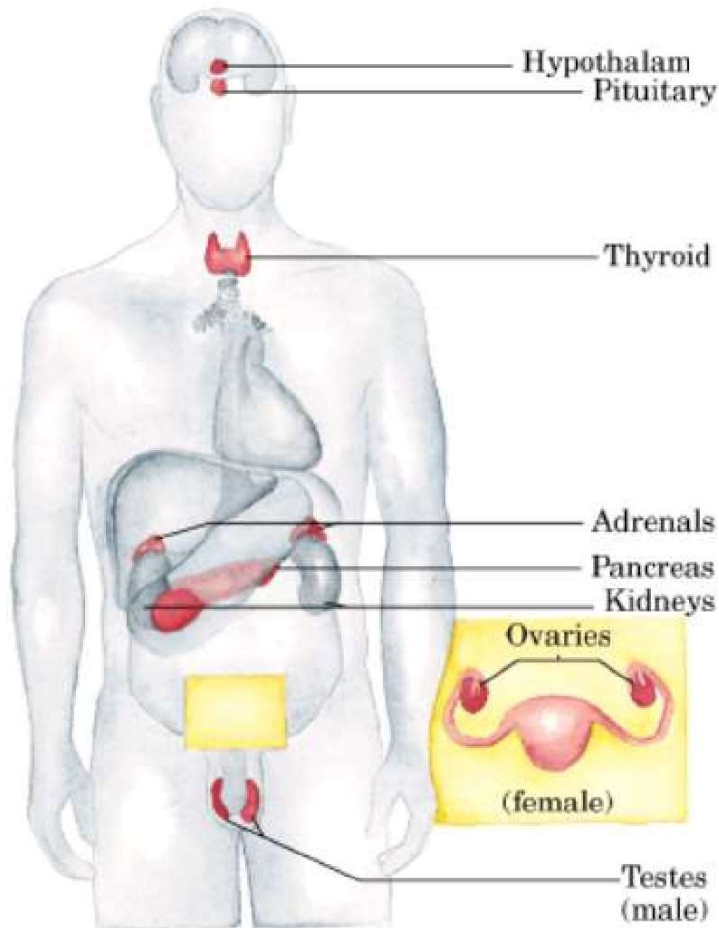
A transdução de sinal é o processo que confere às células a capacidade de receber e processar estímulos recebidos do meio ambiente ou originados do próprio organismo, gerando respostas variadas que incidem sobre a atividade de enzimas, a expressão gênica e a transmissão do impulso nervoso.

O circuito que integra este processo é composto do *signal inicial*, do *receptor*, da *transdução propriamente dita*, que consiste na transformação do estímulo em um composto químico, e da *resposta*.

A transdução, ou seja, a transformação de um estímulo determinado (físico ou químico) processa-se no nível da membrana plasmática, onde se situam, na maioria dos casos, os receptores.

O estímulo inicial é chamado *primeiro mensageiro* que, pelos processos que ocorrem na membrana, é traduzido em um *segundo mensageiro*, interno, representado por um composto químico que tem sua concentração alterada.

Sinais -> hormônios



epinefrina/norepinefrina (adrenalina)

liberada pelas supra-renais em situação de perigo

glucagon

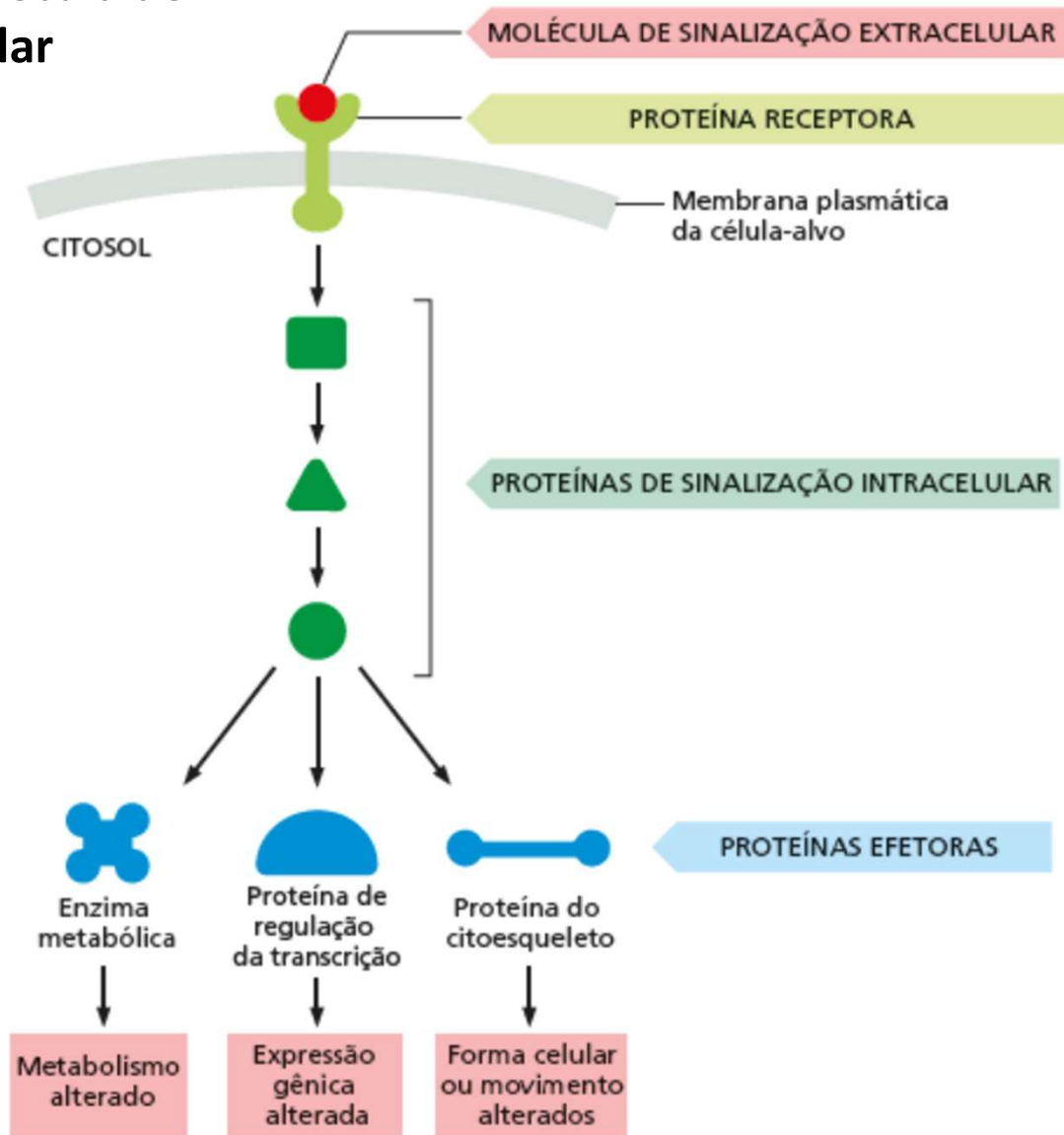
liberado pelas células α das ilhotas de Langerhans do pâncreas para sinalizar baixos níveis de glicose no sangue

insulina

liberada pelas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas para sinalizar altos níveis de glicose no sangue

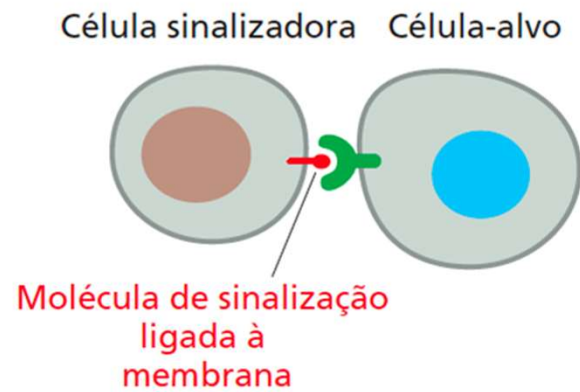
Via de sinalização intracelular simples

Ativada por uma molécula de sinalização extracelular

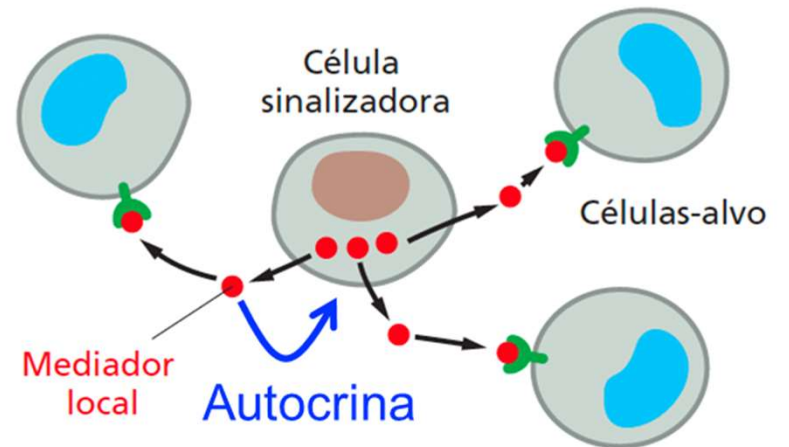


Tipos de Sinalização celular

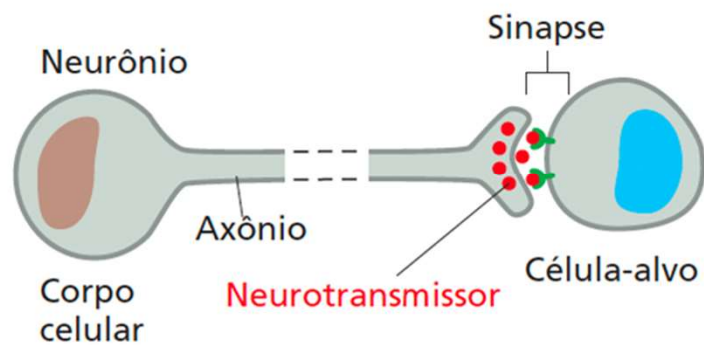
(A) DEPENDENTE DE CONTATO



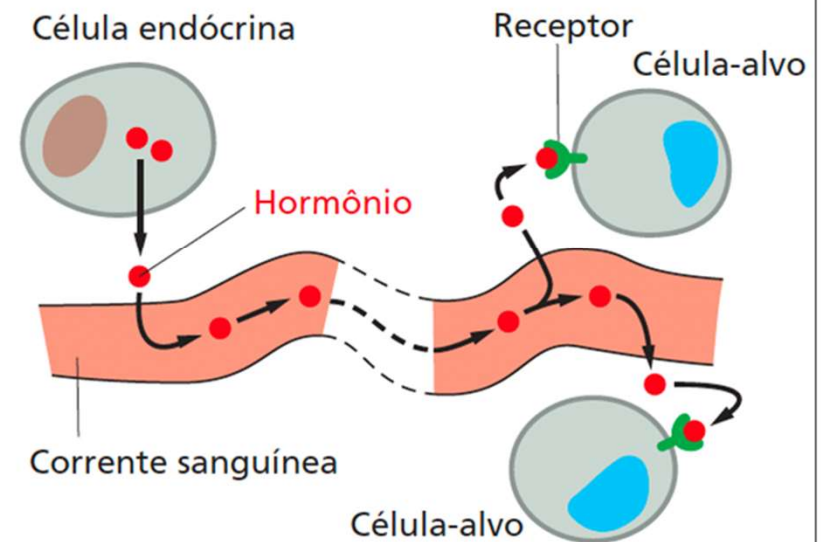
(B) PARÁCRINA



(C) SINÁPTICA

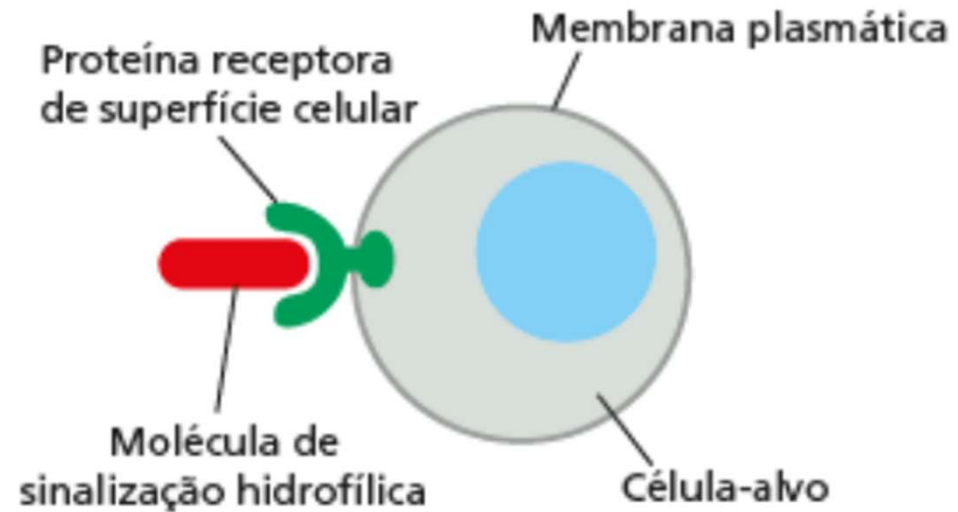


(D) ENDÓCRINA

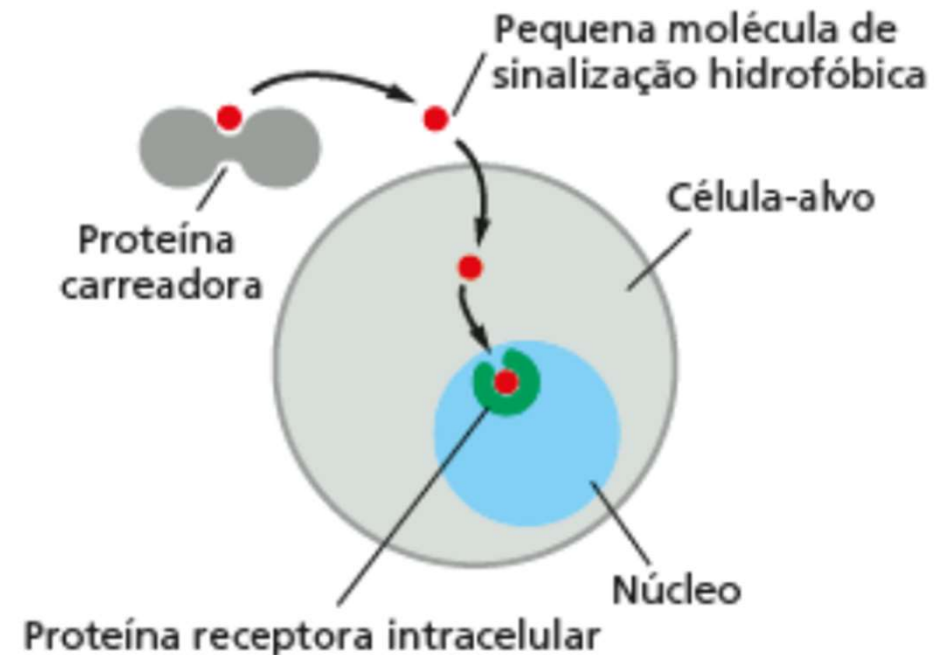


Ligação de molécula
sinalizadora extracelular
aos receptores de
superfície e intracelulares

(A) RECEPTORES DE SUPERFÍCIE CELULAR

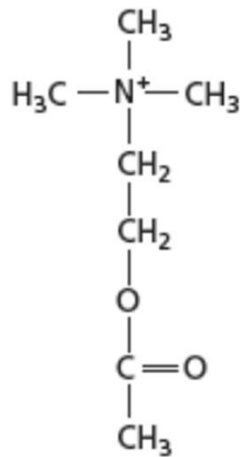


(B) RECEPTORES INTRACELULARES

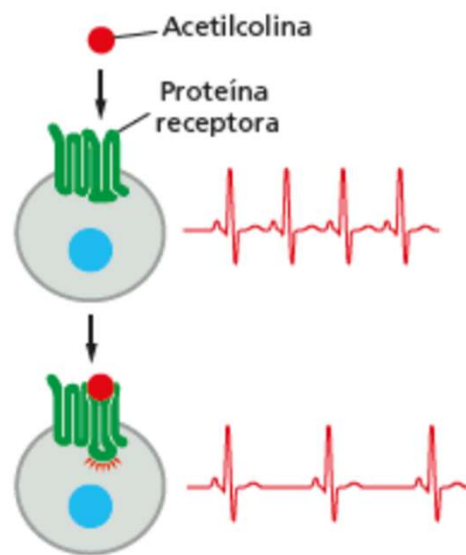


Diferentes respostas induzidas pelo neurotransmissor acetilcolina

(A) Acetilcolina

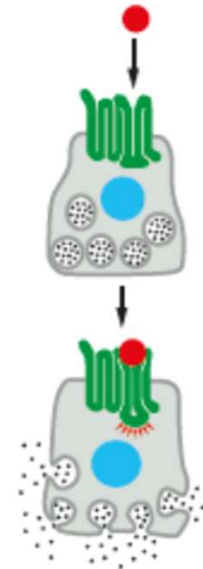


(B) Célula marca-passo cardíaca



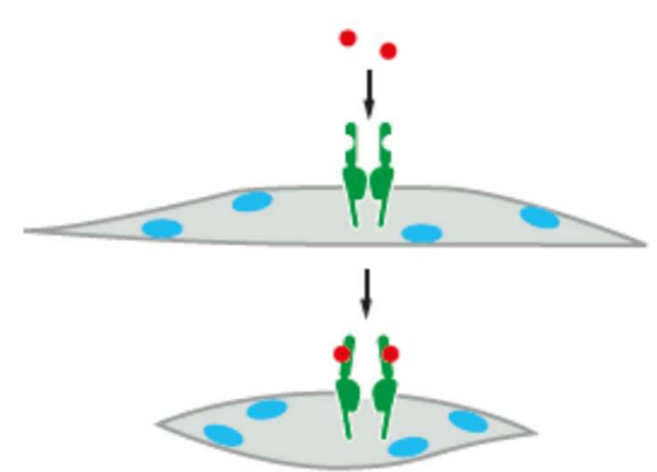
REDUÇÃO NA VELOCIDADE DE CONTRAÇÃO

(C) Célula da glândula salivar



SECREÇÃO

(D) Célula muscular esquelética

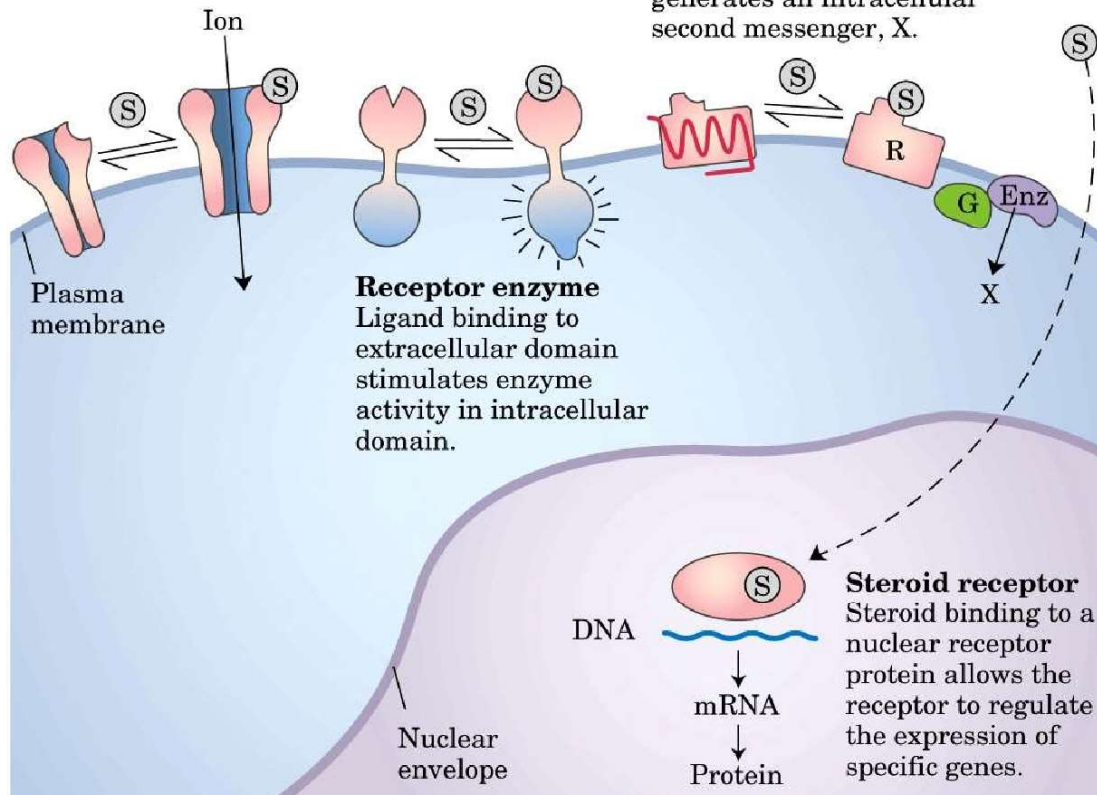


CONTRAÇÃO

Tipos de receptores

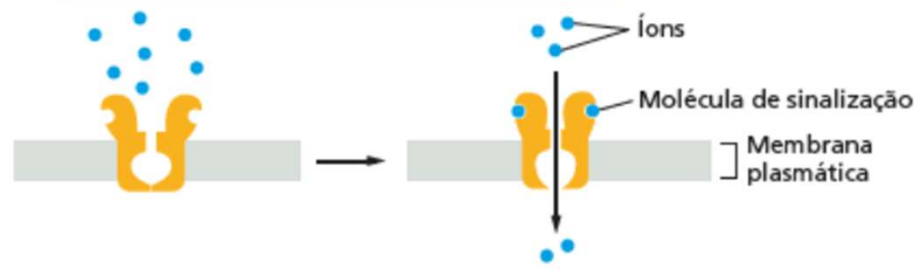
Gated ion channel
Opens or closes in response to concentration of signal ligand (S) or membrane potential.

Serpentine receptor
External ligand binding to receptor (R) activates an intracellular GTP-binding protein (G), which regulates an enzyme (Enz) that generates an intracellular second messenger, X.

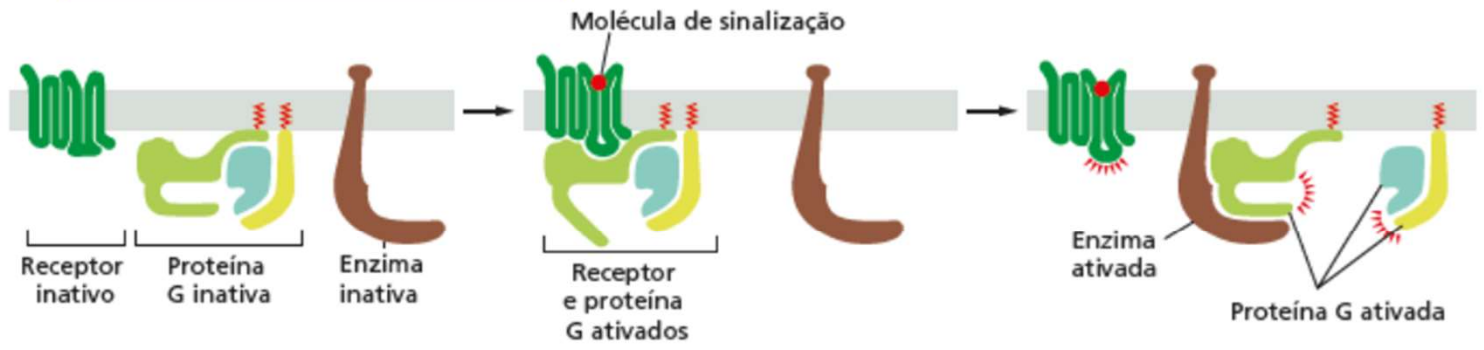


- 1- receptores-canais
- 2- receptores enzimáticos
- 3- receptores de 7 domínios transmembrânicos ou receptores acoplados à proteínas G
- 4- receptores nucleares

(A) RECEPTORES ACOPLADOS A CANAIS IÔNICOS



(B) RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA G



(C) RECEPTORES ACOPLADOS A ENZIMAS

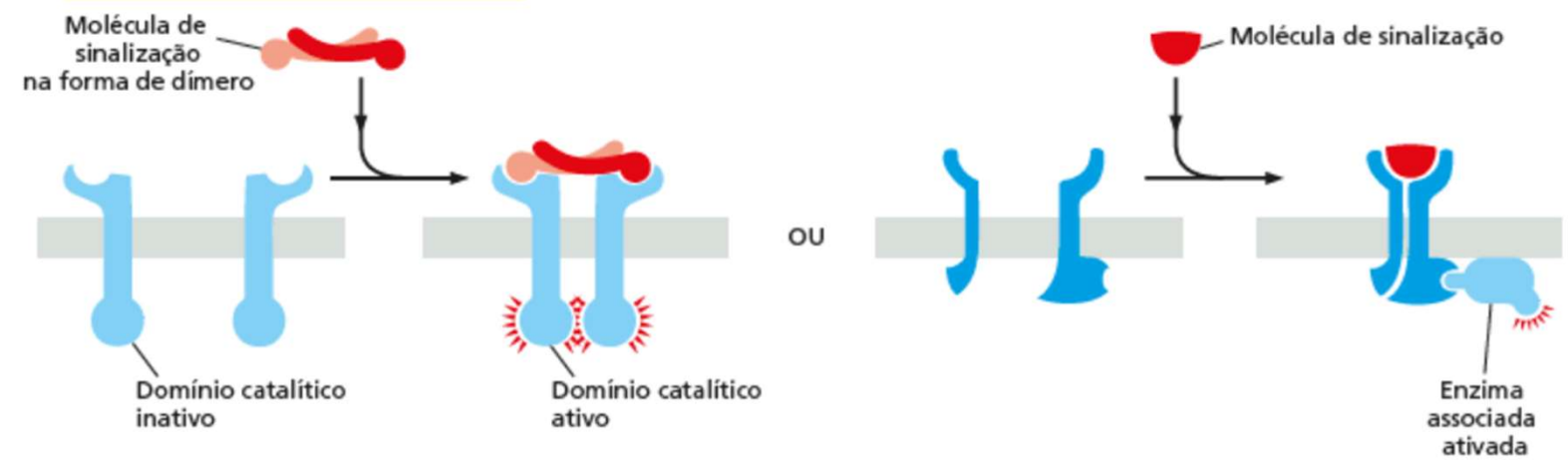
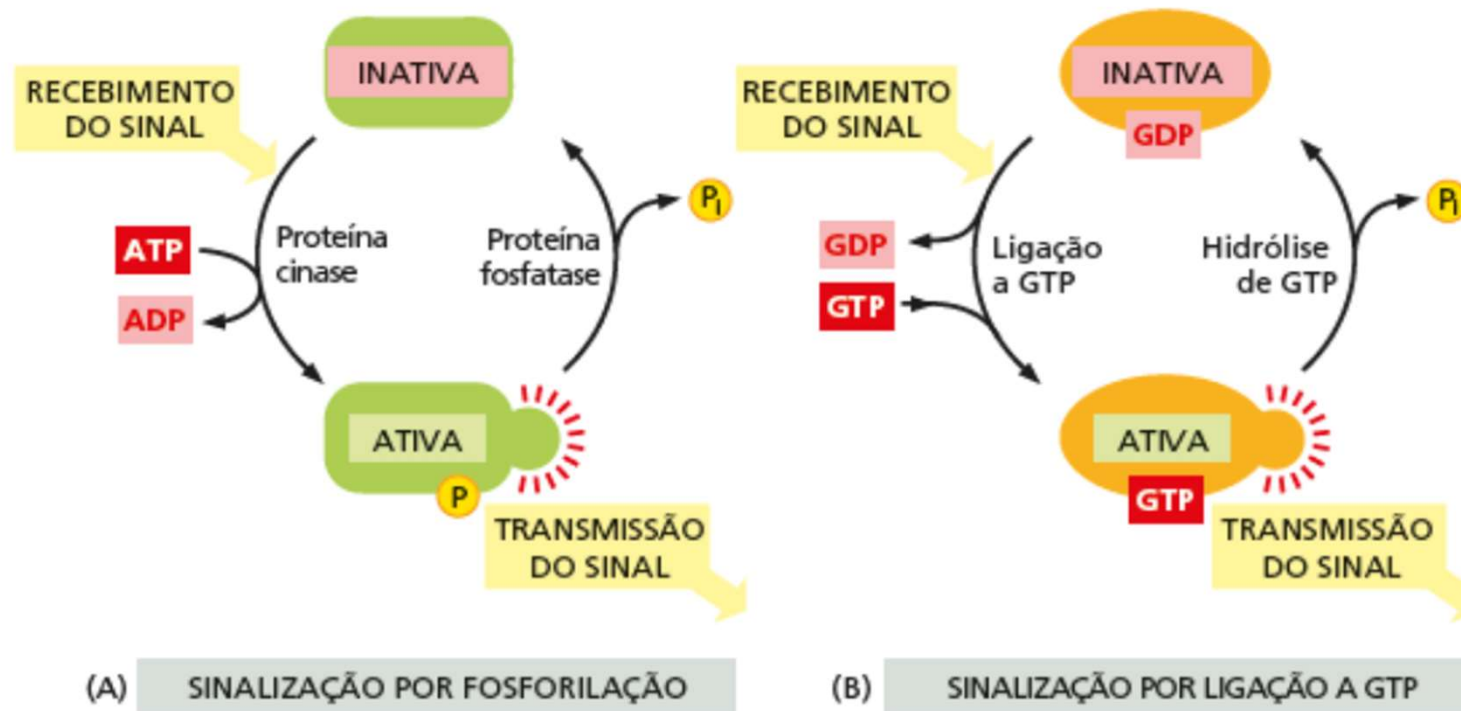
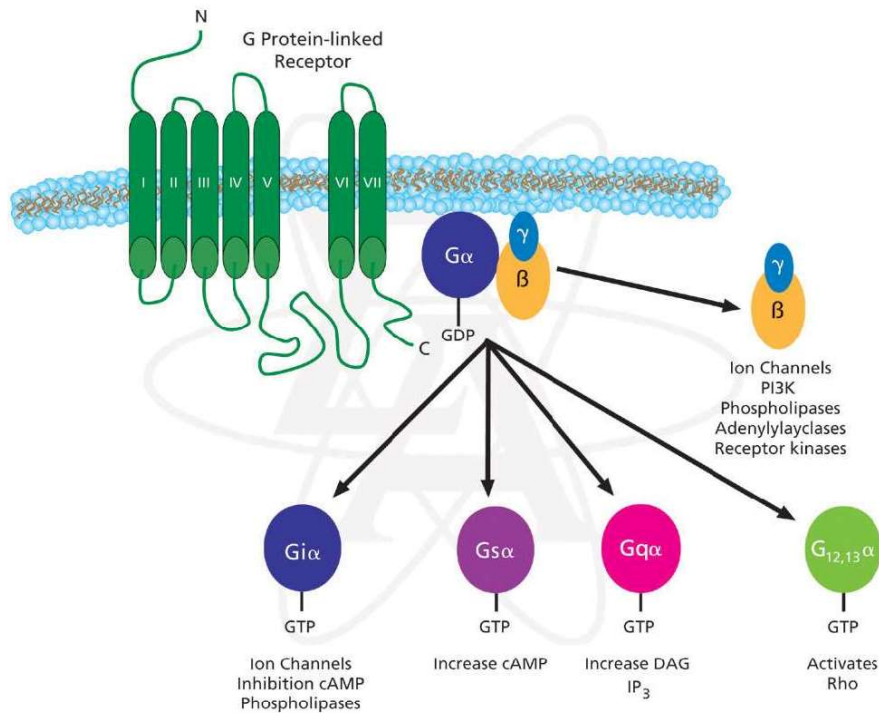


Figura 15-6 Três classes de receptores de superfície celular. (A) Receptores acoplados a canais iônicos (também chamados de canais iônicos controlados por transmissores), (B) receptores acoplados à proteína G e (C) receptores acoplados a enzimas. Apesar de muitos receptores acoplados a enzimas terem atividade enzimática intrínseca, como mostrado à esquerda em (C); muitos outros contam com enzimas associadas, como mostrado à direita em (C). Os ligantes ativam a maioria dos receptores acoplados a enzimas por promover sua dimerização, o que resulta na interação e ativação dos domínios citoplasmáticos.

Dois tipos de proteínas sinalizadoras intracelulares que atuam como comutadores moleculares



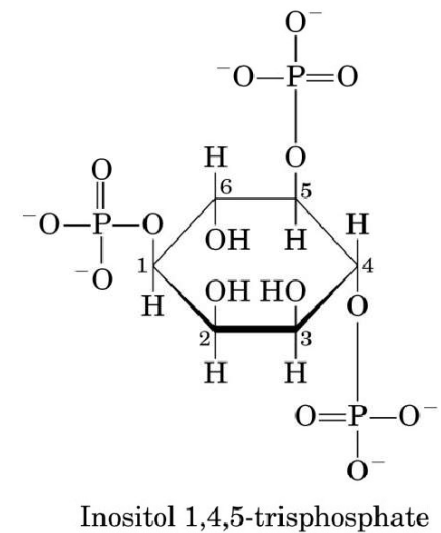
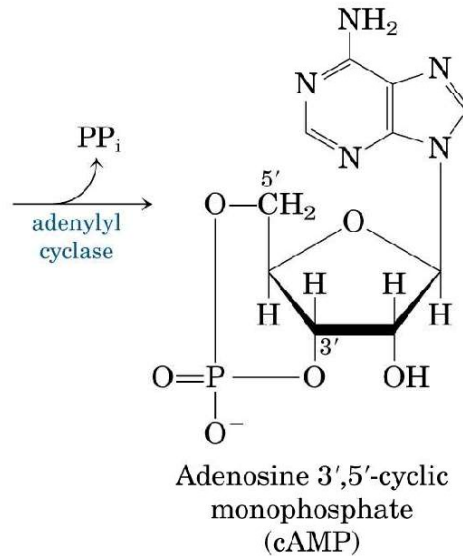
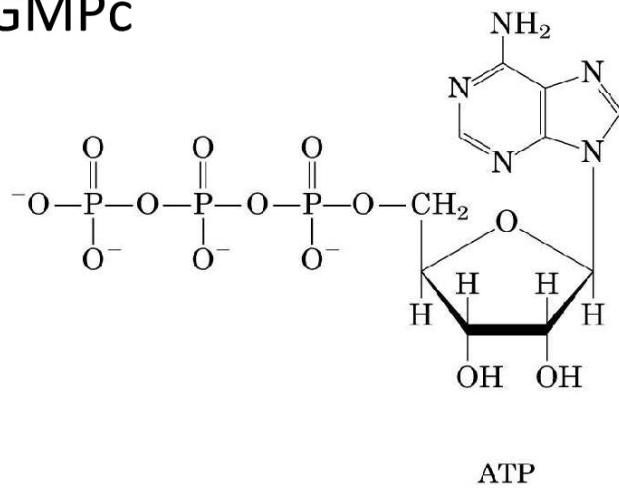
Receptores acoplados à proteínas G



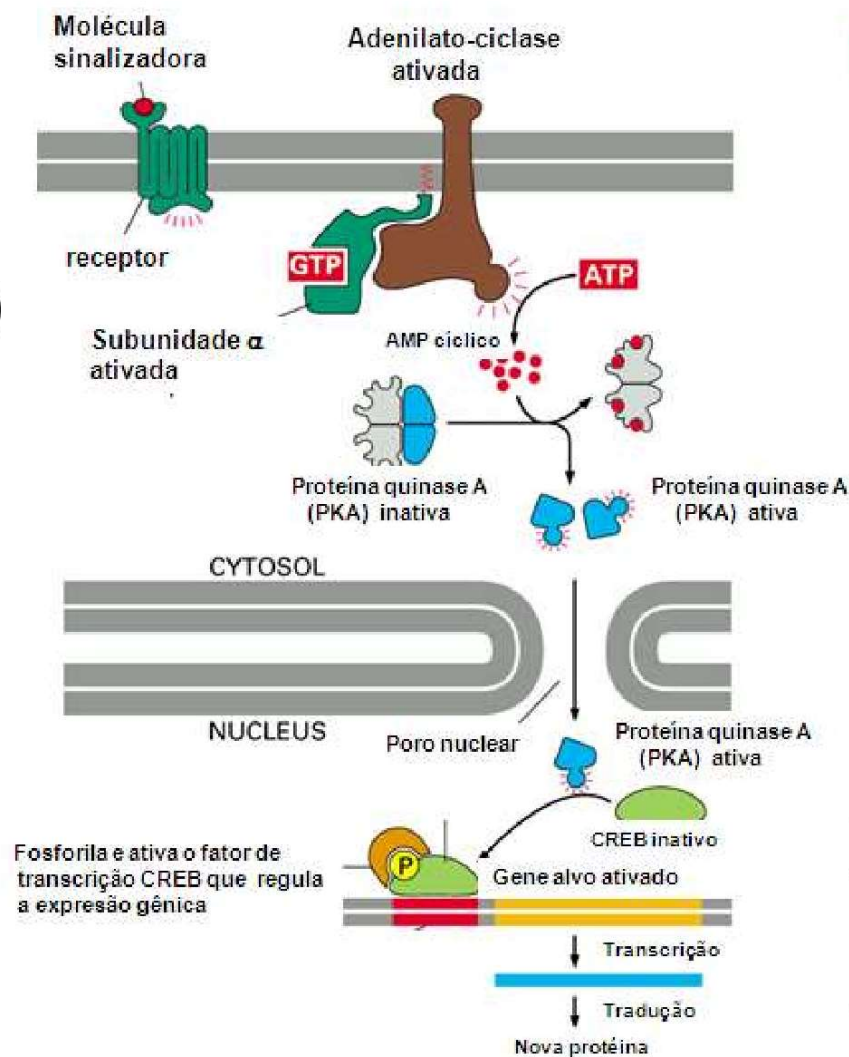
- Receptores possuem 7 domínios transmembrânicos
- Estão acoplados à proteínas G, que transduzem o sinal dentro da célula
- As proteínas G dependem de GTP para iniciar o sinal
- A hidrólise do GTP termina o sinal
- Proteínas G propiciam a formação de segundos-mensageiros
- Existem milhares de tipos de proteínas G no nosso corpo

Segundos-mensageiros

- AMPc
- Inositol 1,4,3-trifosfato (IP₃)
- Diacilglicerol (DAG)
- cálcio
- GMPC



Sinalização via AMPc (glucagon, epinefrina β)



1. Proteínas Gs
2. adenilato ciclase
3. produz AMPc
4. AMPc se liga a unidades inibitórias da proteína kinase A
5. proteína kinase A é ativada

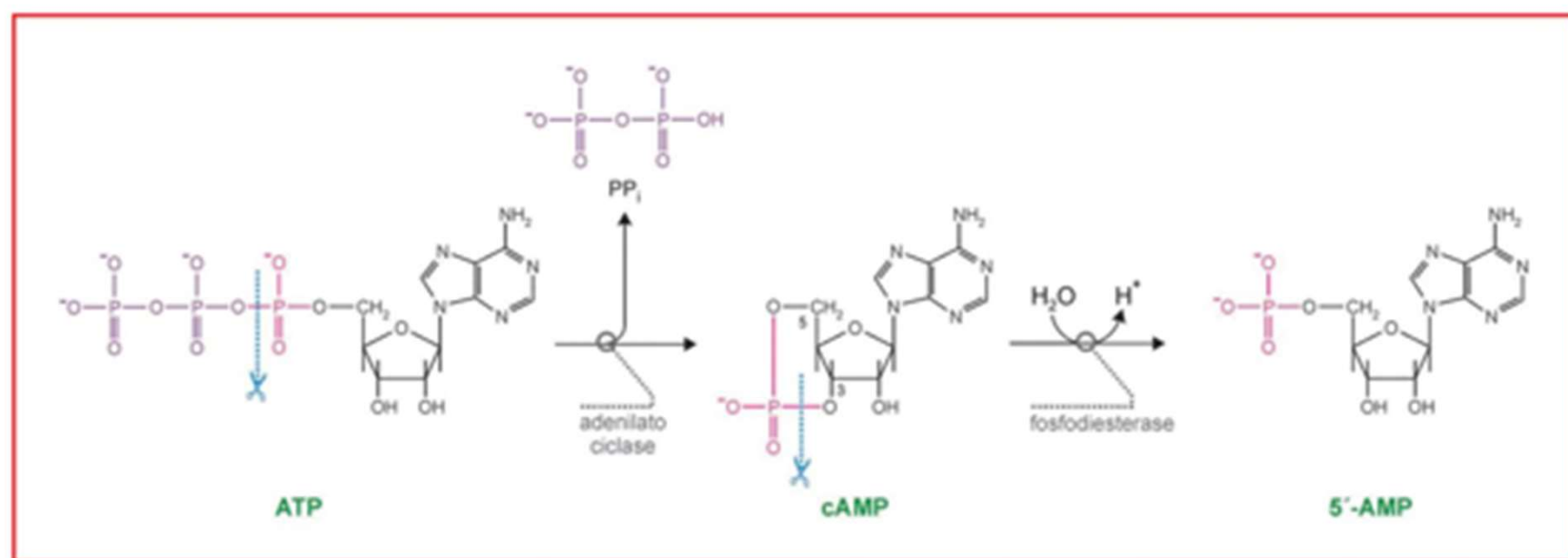
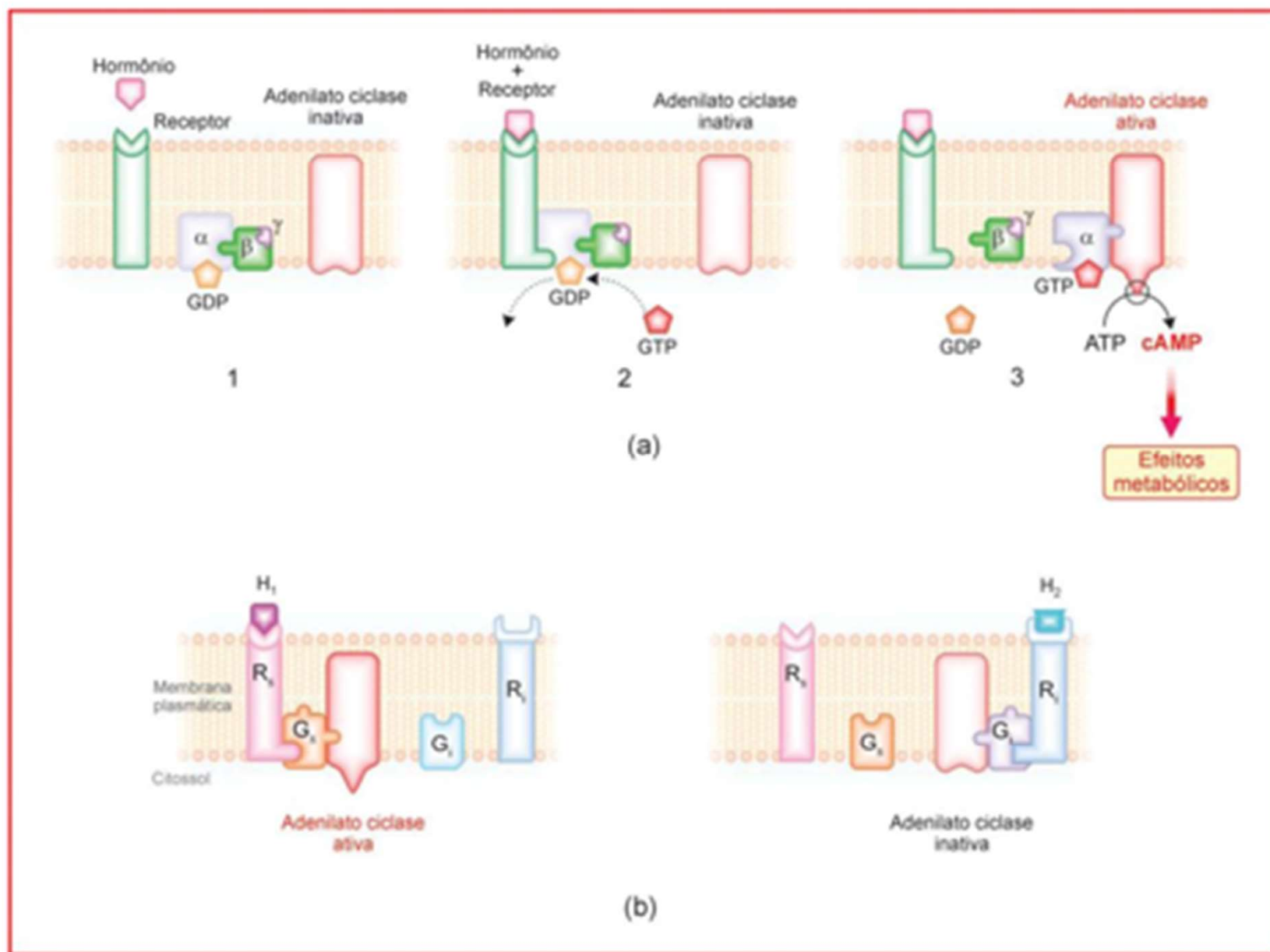
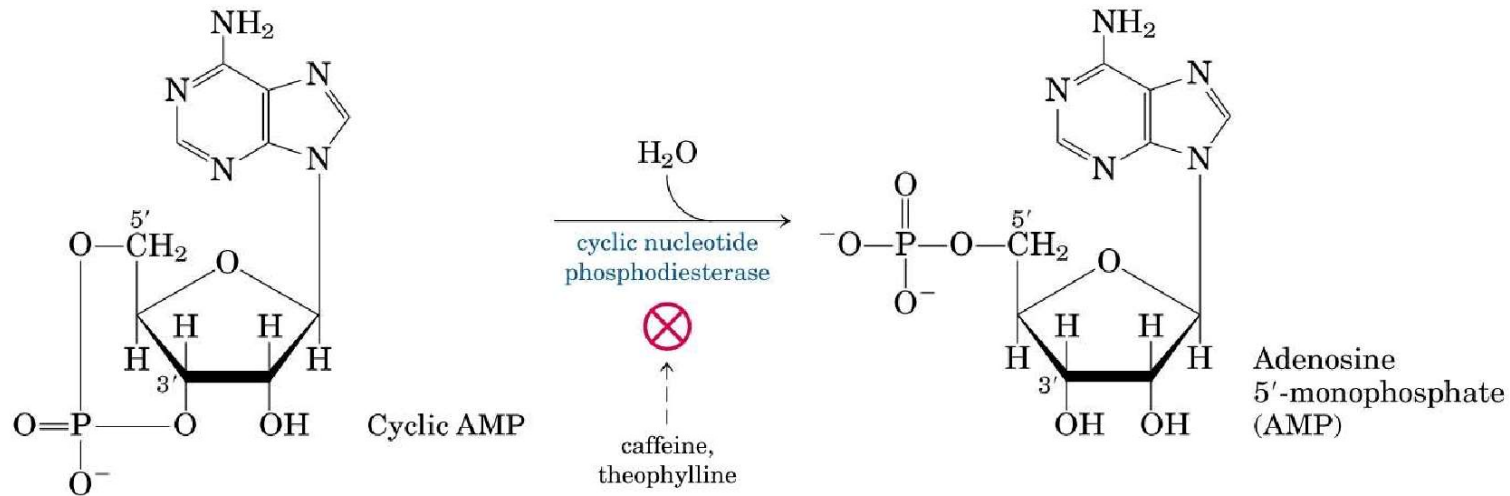


Fig. 19.3 Síntese e hidrólise de cAMP. A adenilato ciclase catalisa a conversão de ATP em cAMP, por formação de uma ligação fosfodiéster entre os carbonos 3' e 5' da ribose e liberação de pirofosfato (PP_i). A ligação é hidrolisada pela fosfodiesterase, originando 5'-AMP

Como é ativada a adenilato ciclase?



Inativação da sinalização via AMPc (fosfodiesterase)



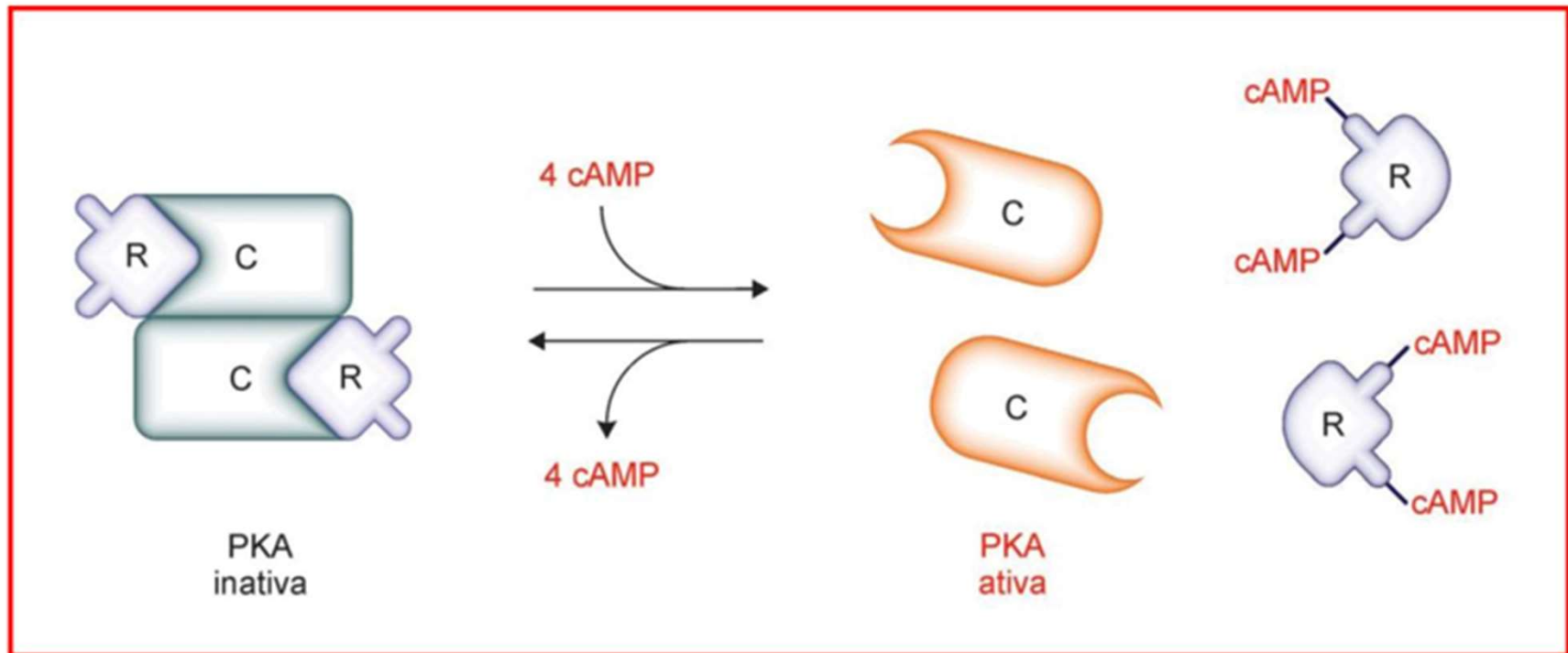
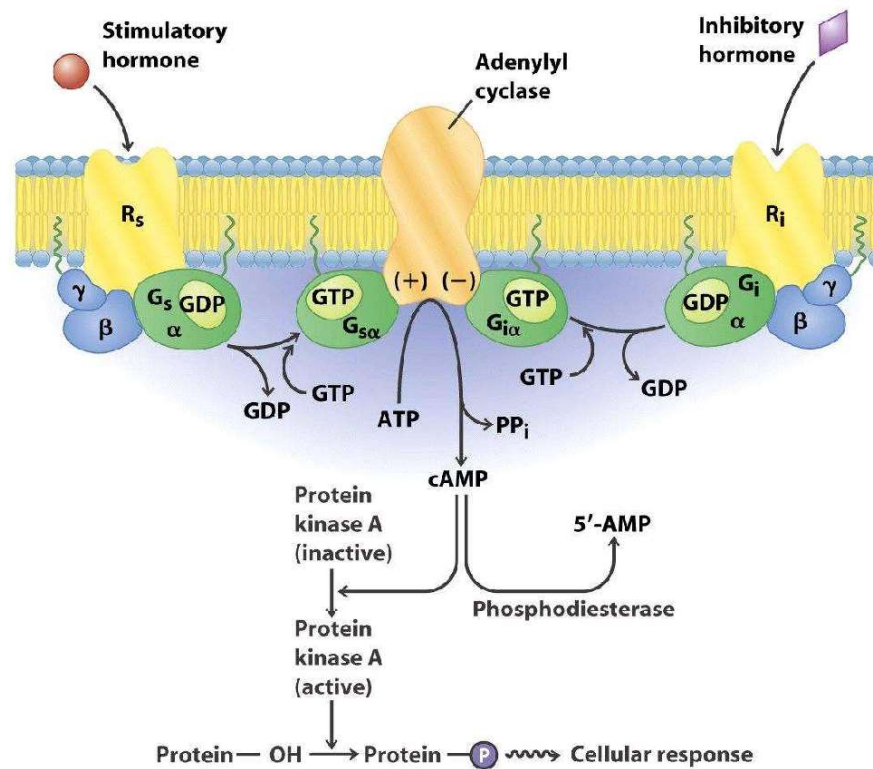


Fig. 19.5 Ativação da proteína quinase dependente de cAMP (PKA). A molécula da enzima inativa é formada por quatro subunidades: duas catalíticas (C) e duas reguladoras (R). A ligação de cAMP às subunidades reguladoras libera as subunidades catalíticas, então ativas.

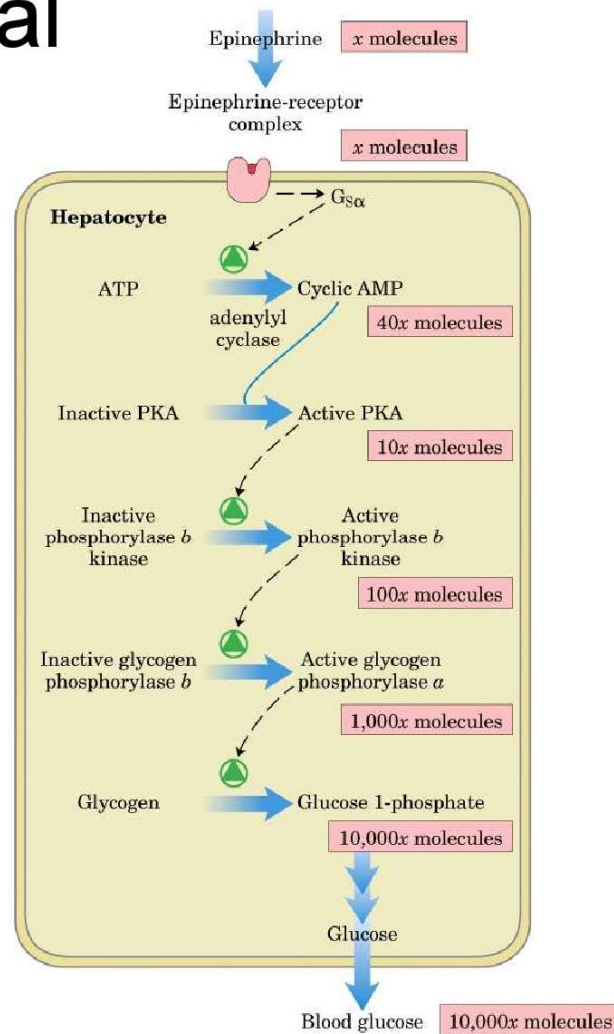
Existem proteínas G (Gi) que inibem a adenilato ciclase (epinefrina α_2)



Amplificação do sinal da epinefrina

A epinefrina (adrenalina) sinaliza reações do tipo fight-or-flight

Estima-se que 1 molécula de epinefrina possa ter ser sinal amplificado 10,000x



Enzimas reguladas pelo glucagon

Glicólise/Gliconeogênese

PFK2/FBPase2

Piruvato quinase

Glicogenólise/Síntese de Glicogênio

Glicogênio fosforilase (via Fosforilase quinase)

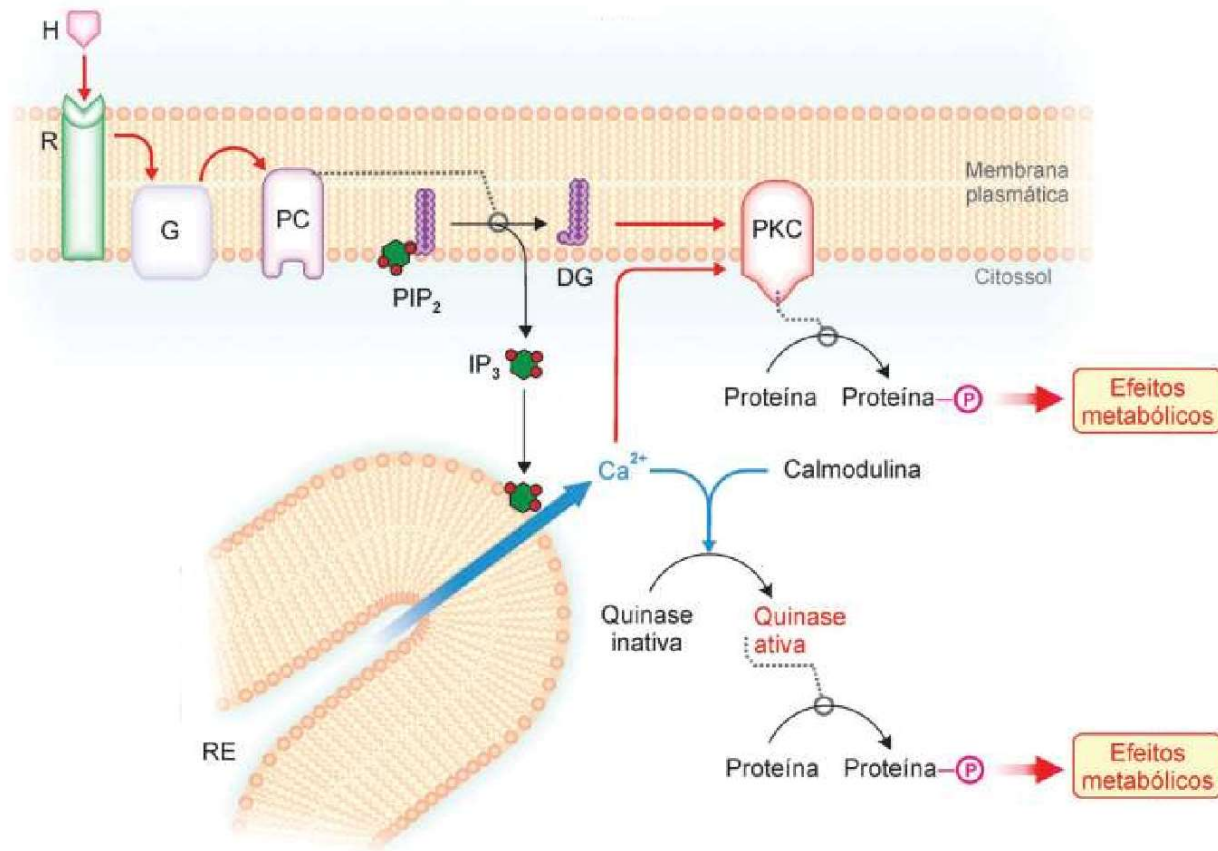
Glicogênio sintase

Síntese/Degradação de Lipídeos

Lipase

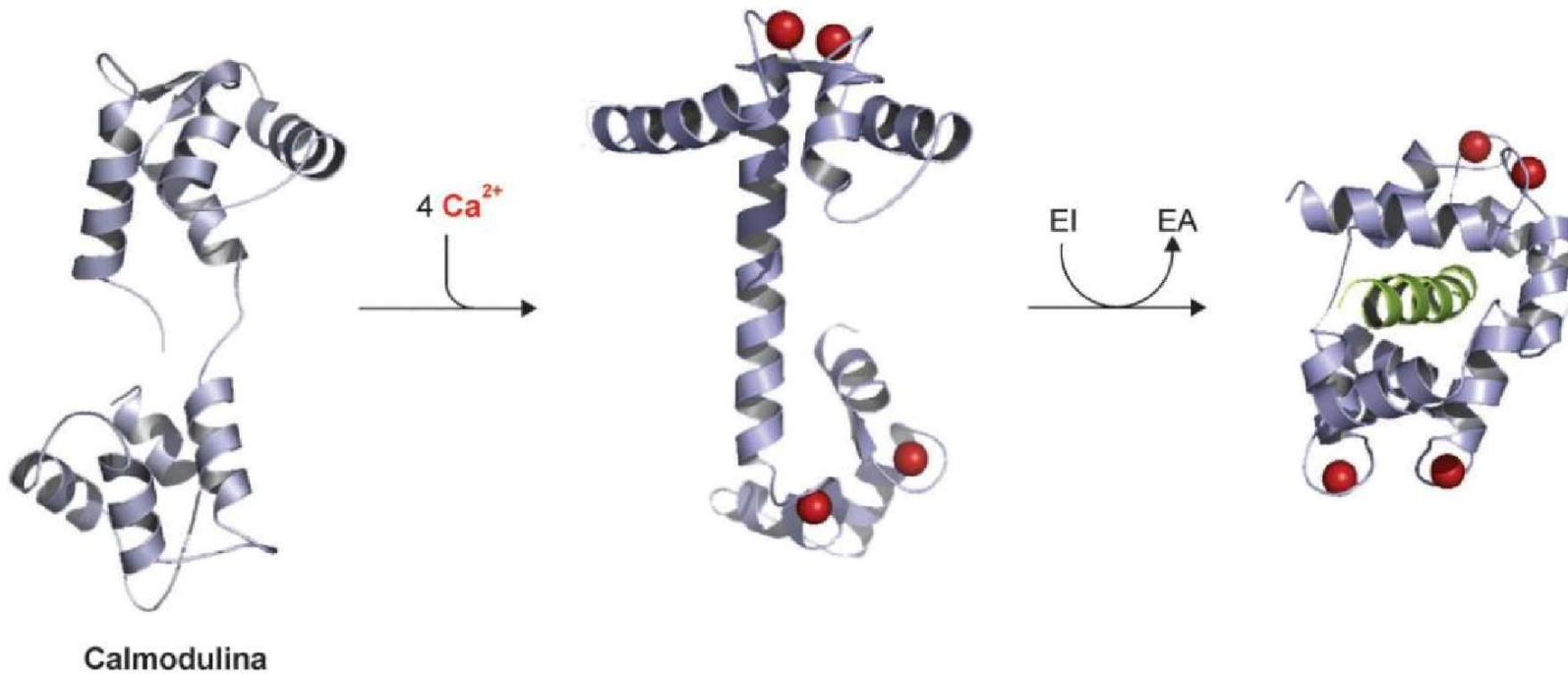
Acetil-CoA carboxilase

Sinalização via IP_3 (epinefrina α_1)

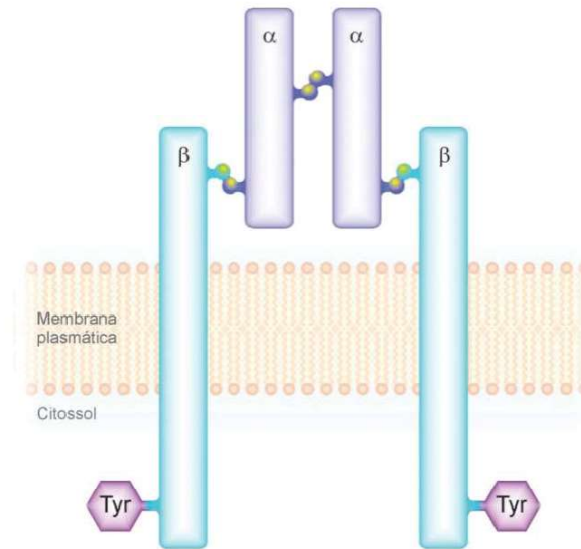


1. Proteínas G é ativada
2. fosfolipase C quebra PIP_2 em IP_3 e DAG
3. DAG ativa proteína quinase C
4. IP_3 libera Ca^{2+} do retículo endoplasmático
5. Ca^{2+} ativa proteínas diretamente ou via calmodulina

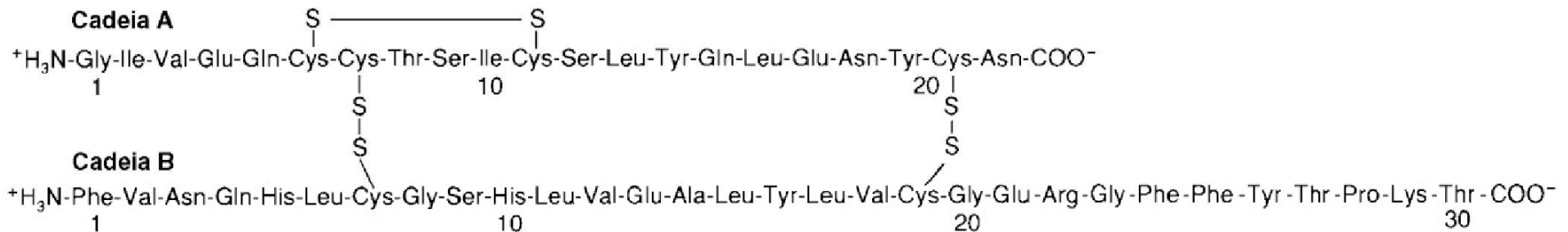
Calmodulina é um potente regulador de proteínas ativado por Ca^{2+}



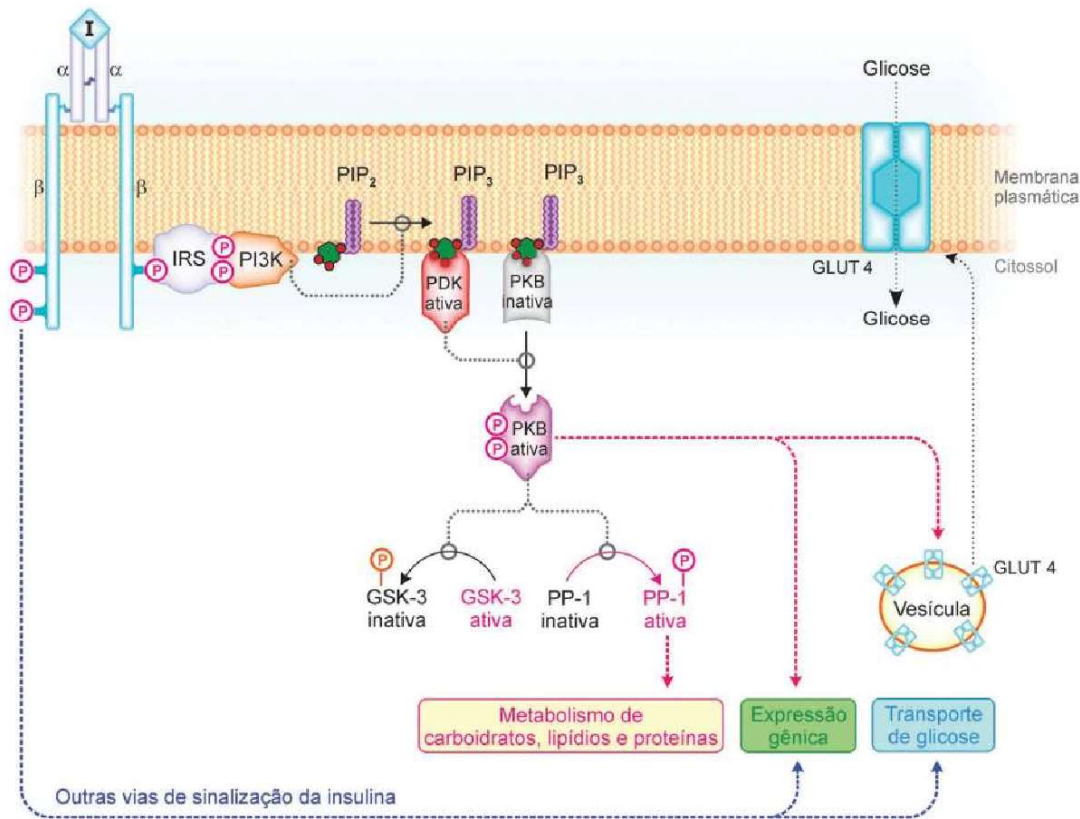
Receptores enzimáticos (insulina)



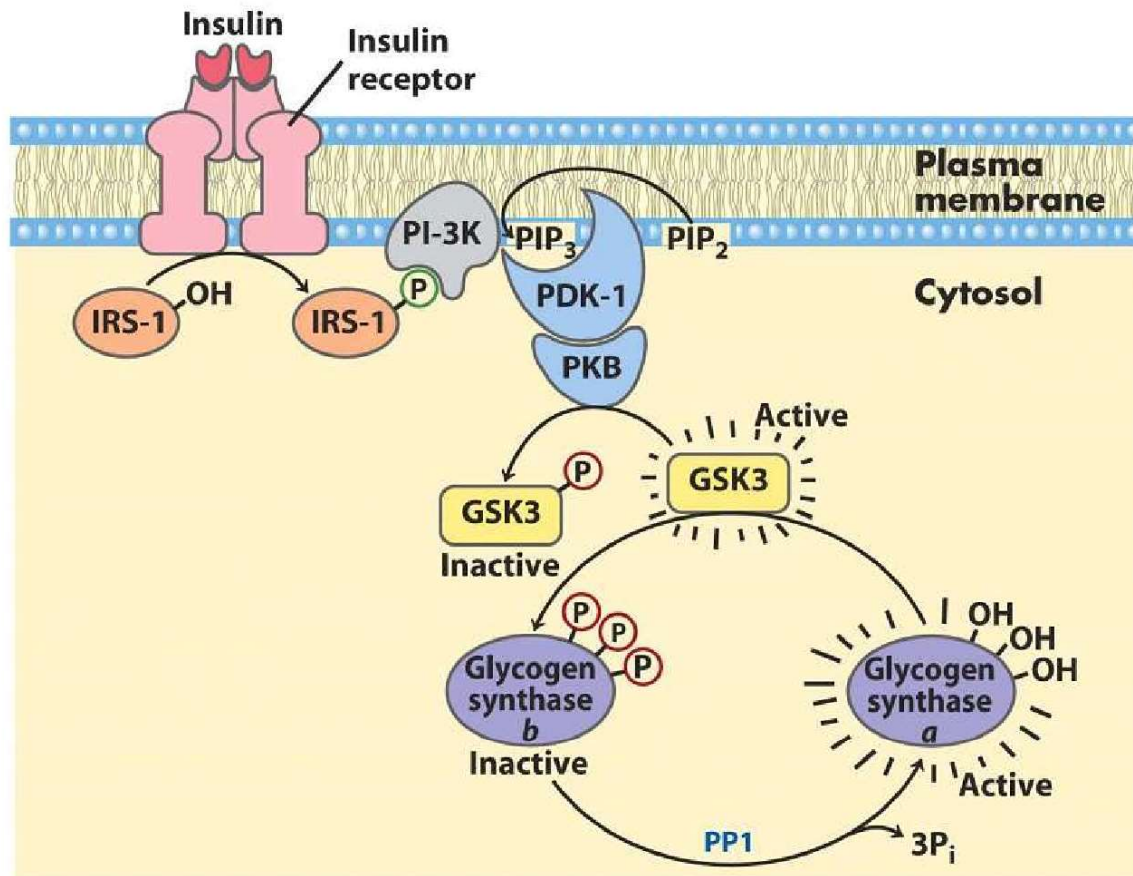
1. Formação de dímeros
2. Autofosforilação
3. Cascata de fosforilação



Receptores enzimáticos: insulina leva à captação de glicose



Receptores enzimáticos: como insulina regula níveis de glicogênio



Enzimas reguladas pela insulina

Glicólise/Gliconeogênese

Transportadores de Glicose

Glucoquinase (fígado)

PFK2/**FBPase2**

Piruvato quinase

Piruvato desidrogenase

Glicogenólise/Síntese de Glicogênio

Glicogênio fosforilase

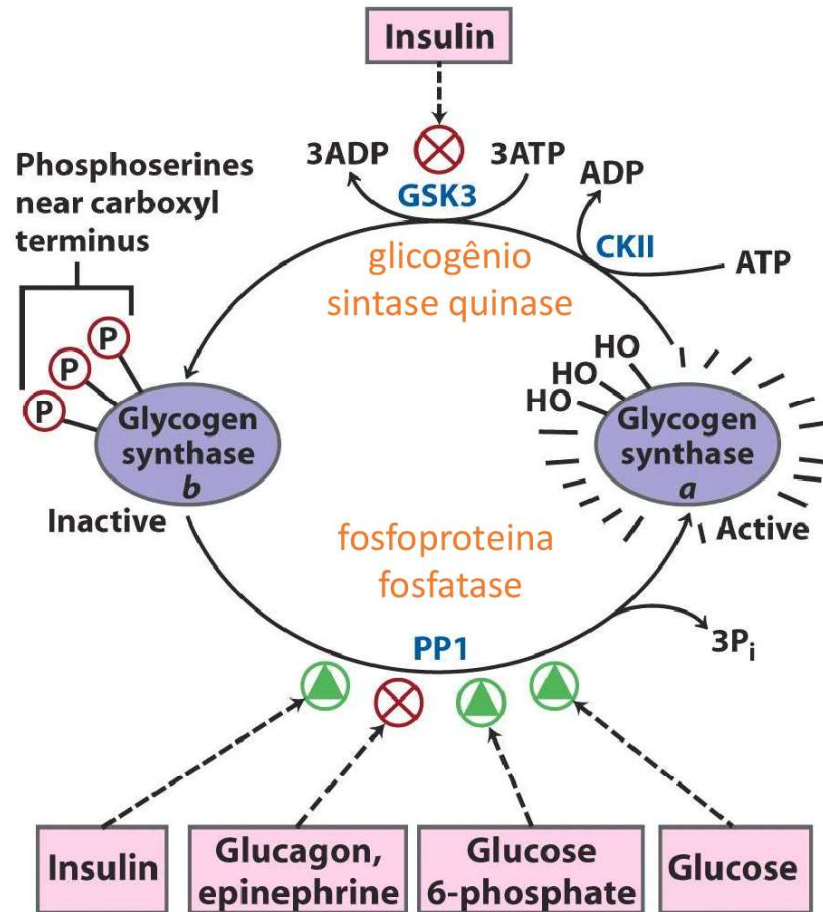
Glicogênio sintase

Síntese/Degradação de Lipídeos

Lipase

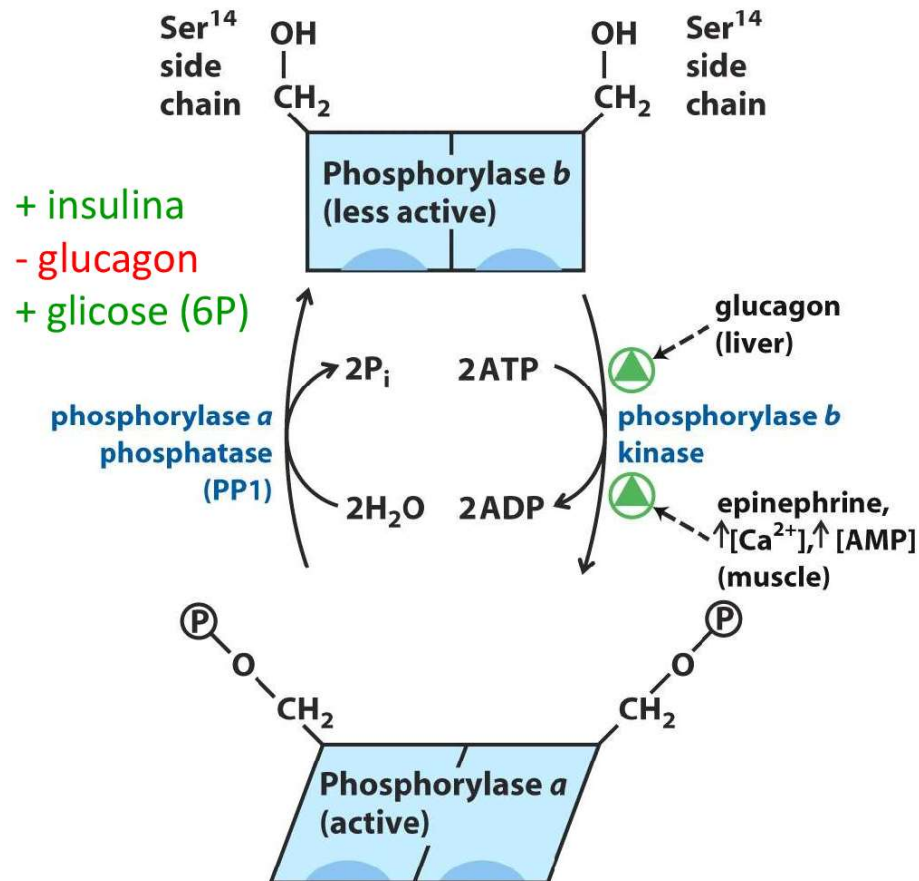
Acetil-CoA carboxilase

Regulação da Glicogênio Sintase



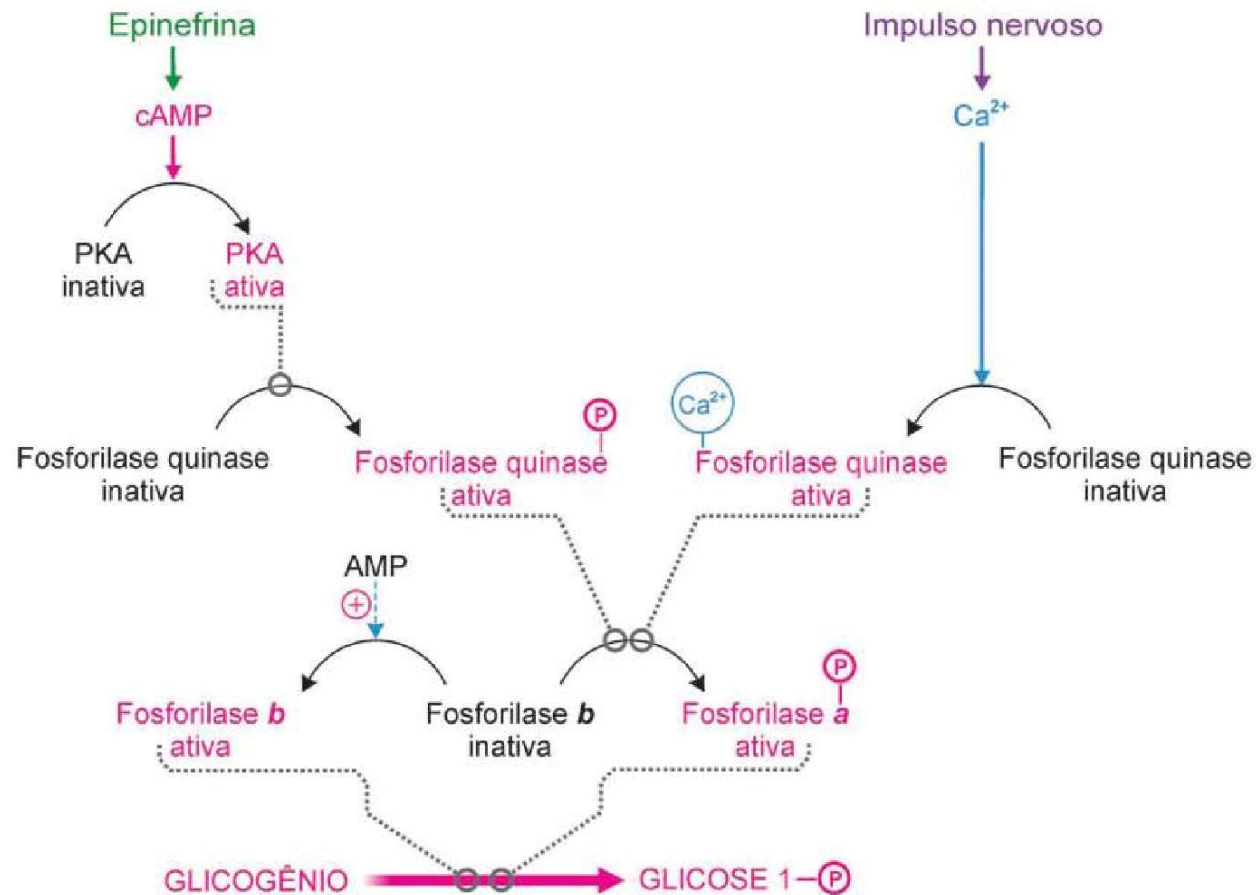
- A forma fosforilada é inativa
- Insulina inibe fosforilação
- Insulina estimula desfosforilação
- Glucagon/Adrenalina - fosforilação
- Glicose (6P) - ativador PP1

Regulação da Glicogênio Fosforilase

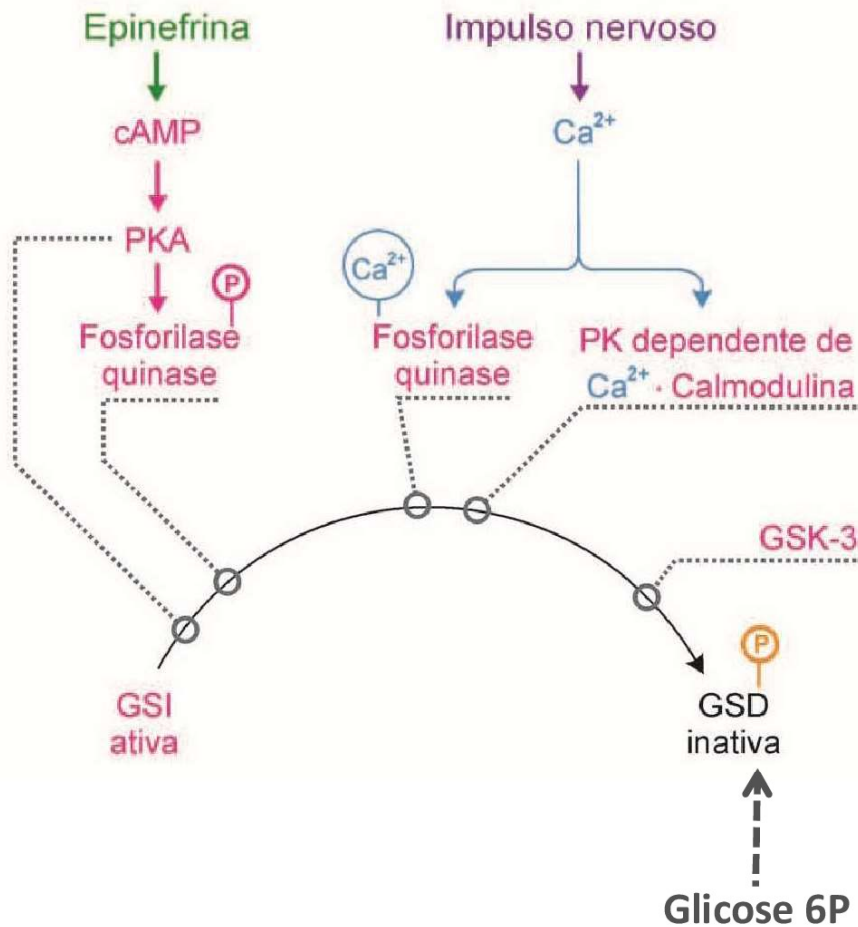


- Forma fosforilada é mais ativa
- Insulina ativa desfosforilação
- Glicose (6 P) ativa PP1
- Glucagon/Adrenalina -> fosforilação
- Ca²⁺ e AMP ativam fosforilação

Glicogênio no músculo: regulação da quebra



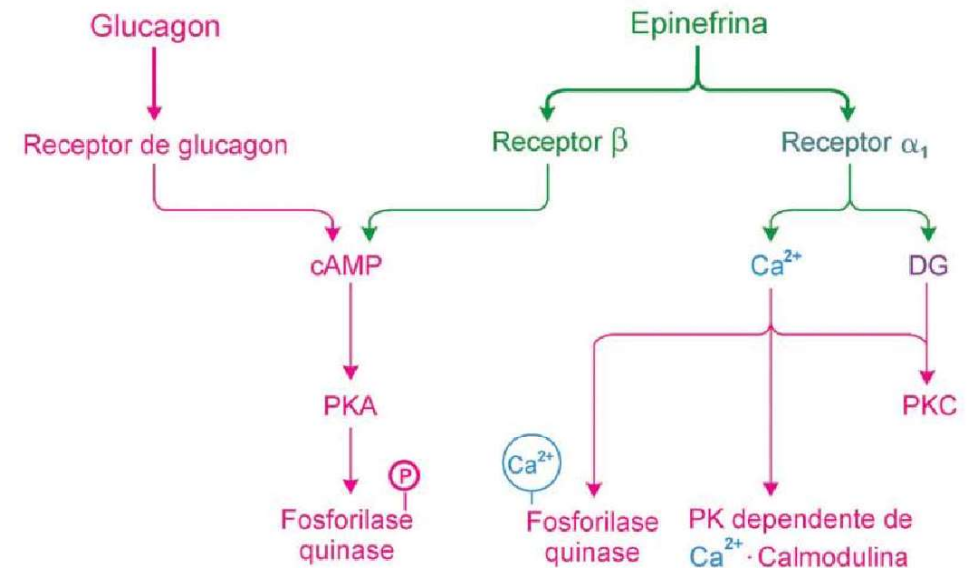
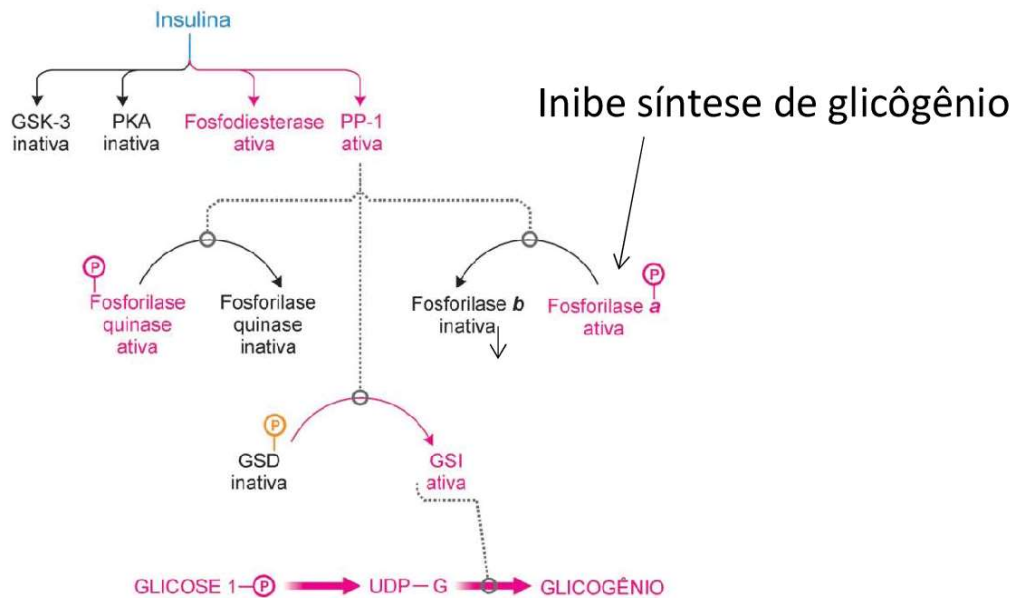
Glicogênio no músculo: regulação da síntese



- A glicogênio sintase (GS) possui duas formas GSD (inativa e fosforilada) e GSI (ativa)
- A GSD pode sintetizar glicogênio se houver acúmulo de G6P
- A insulina promove a síntese de glicogênio por vias ainda desconhecidas

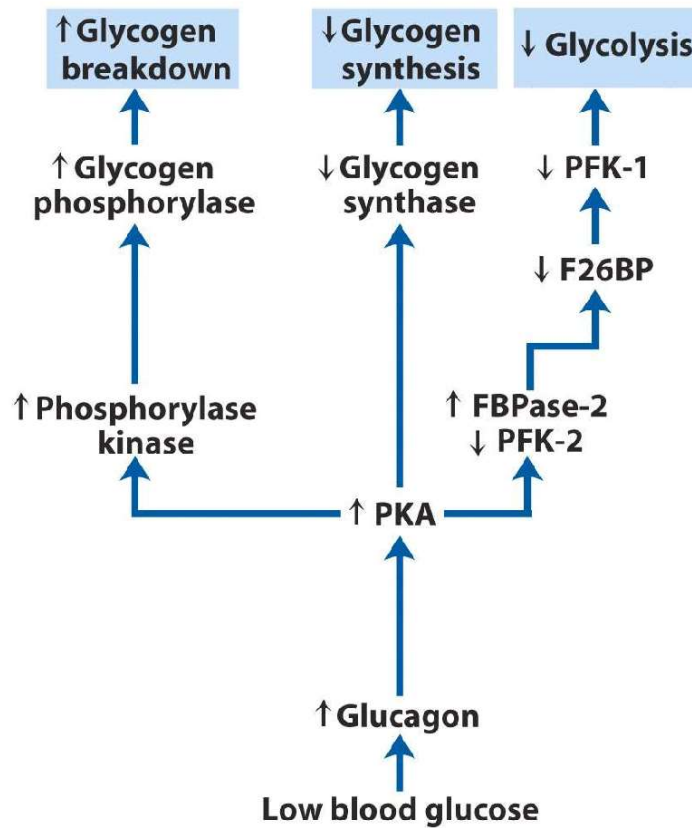
Glicogênio no fígado

- A importância da epinefrina na regulação da quebra do glicogênio é menor
- O glucagon é o grande regulador da quebra do glicogênio
- Glicose torna a fosforilase a mais sensível à PP1, favorecendo a síntese de glicogênio



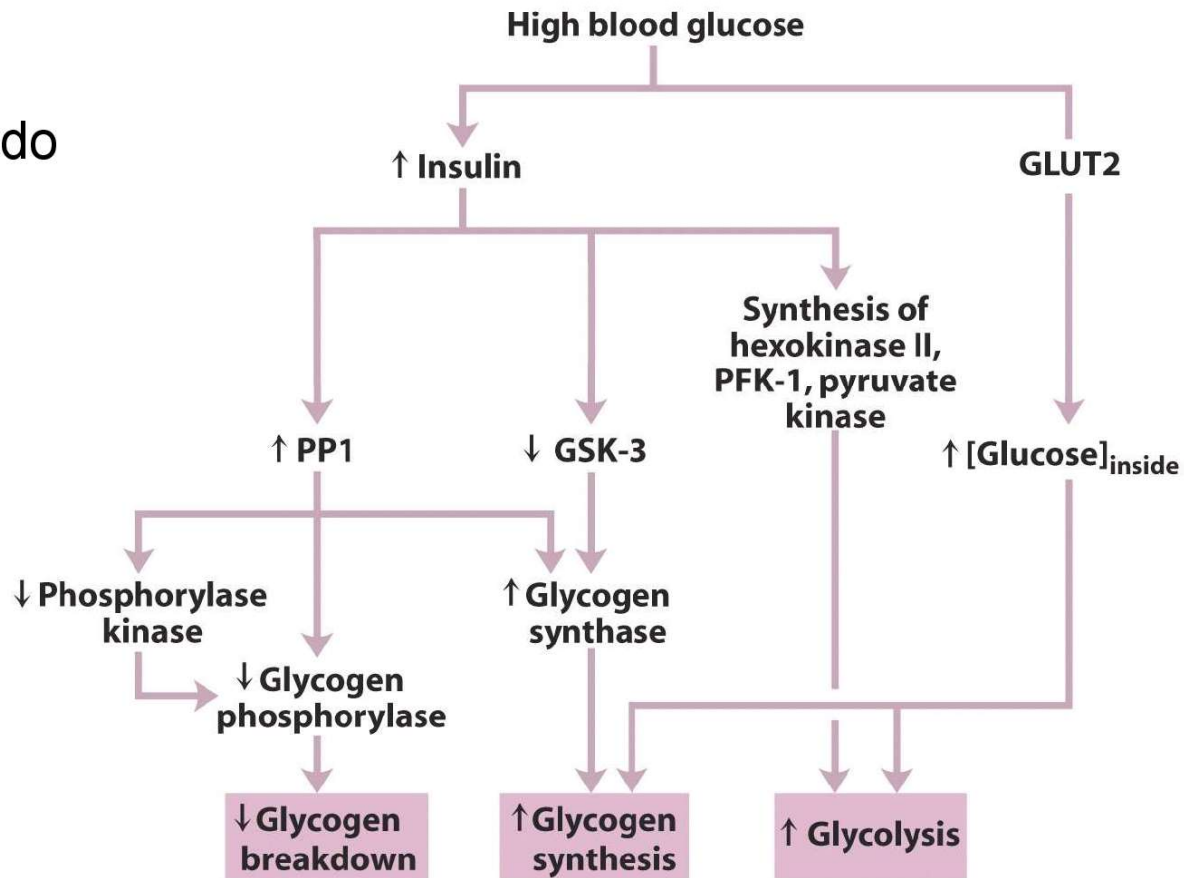
Regulação do Metabolismo: baixa glicemia

Fígado

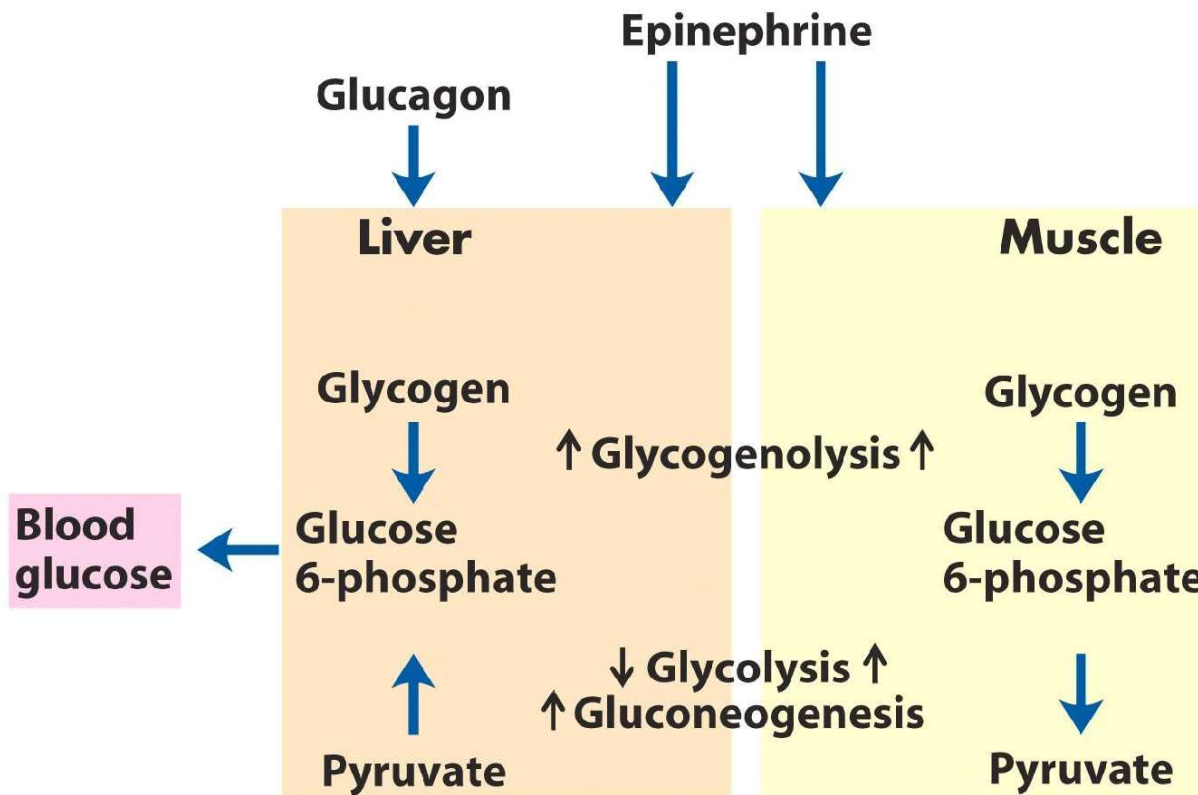


Regulação do Metabolismo: alta glicemia

Fígado



Regulação do Metabolismo de Glicogênio + Glicose



Fígado: glucagon e adrenalina promovem liberação de glicose
Músculo: adrenalina promove glicólise e síntese de ATP