

Fisiologia Geral

Profa. Raif Musa Aziz

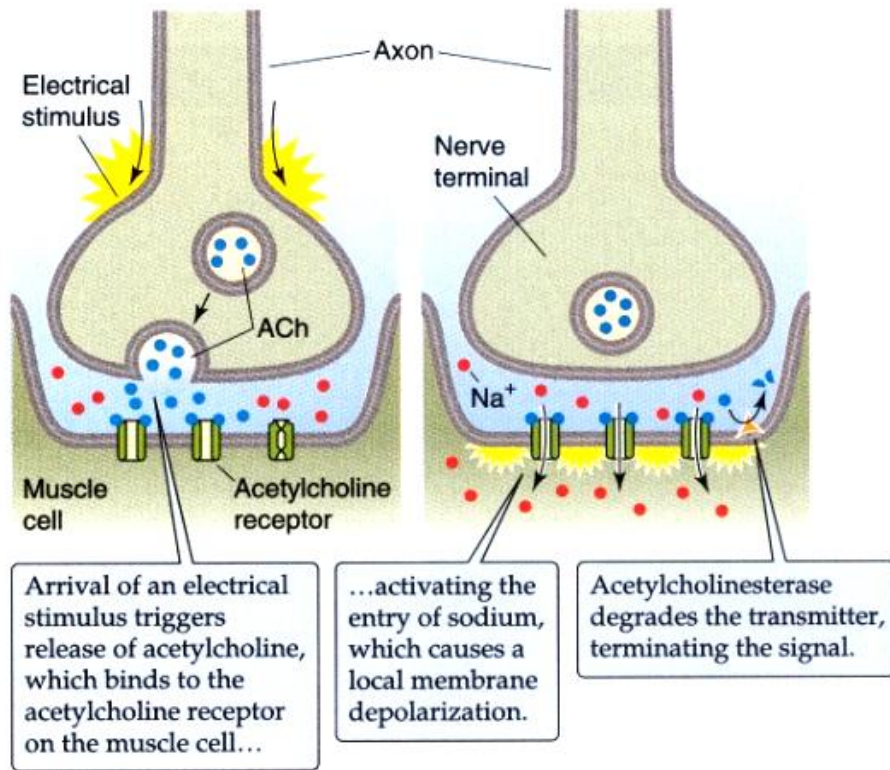
Departamento de Fisiologia e Biofísica

Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo

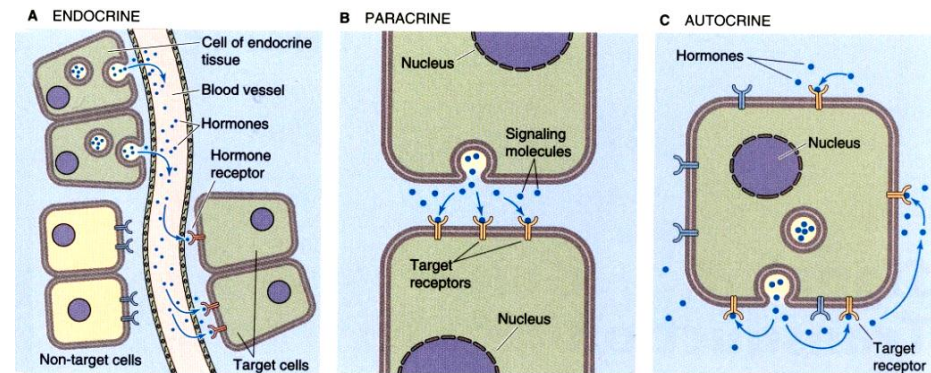
A evolução dos organismos multicelulares exigiu o desenvolvimento de mecanismos para coordenar precisamente as atividades das diferentes células. As células enviam sinais que devem ser reconhecidos por outras células e resultar em respostas específicas.

Classicamente, os sistemas nervoso e endócrino são considerados os sistemas de sinalização por excelência. Entretanto, todas as células podem receber e processar informações.

A Sinalização (inter- e intracelular) ...



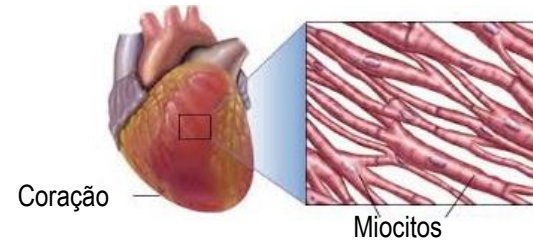
... foi a base que permitiu às diferentes células de um mesmo organismo comunicarem-se, integrando assim funções e coordenando eventos.



COMUNICAÇÃO CELULAR

Comunicação local

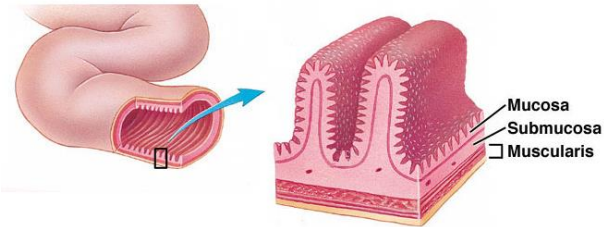
Dentro do mesmo tecido
Coordenação entre células do mesmo sistema



Propagação do impulso que determina a **contração cardíaca**.

Comunicação a distância

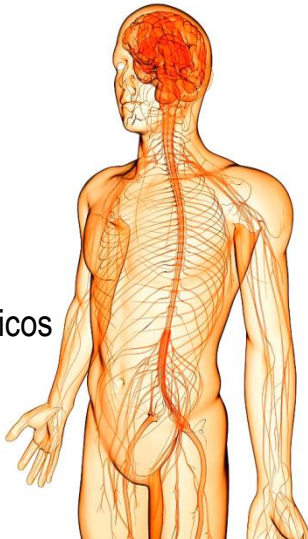
Sistemas reguladores
Coordenação entre vários órgãos e sistemas



Comunicação entre segmentos do intestino: coordenação da **digestão**.

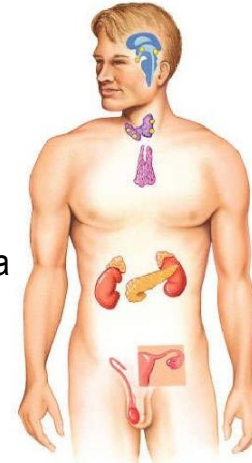
Sistema nervoso

Controle por estimulação direta de órgãos específicos

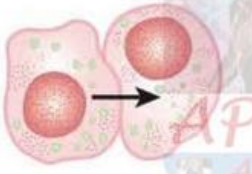

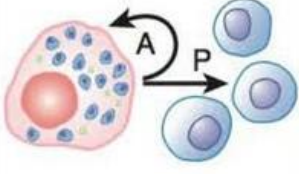
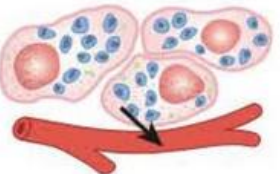


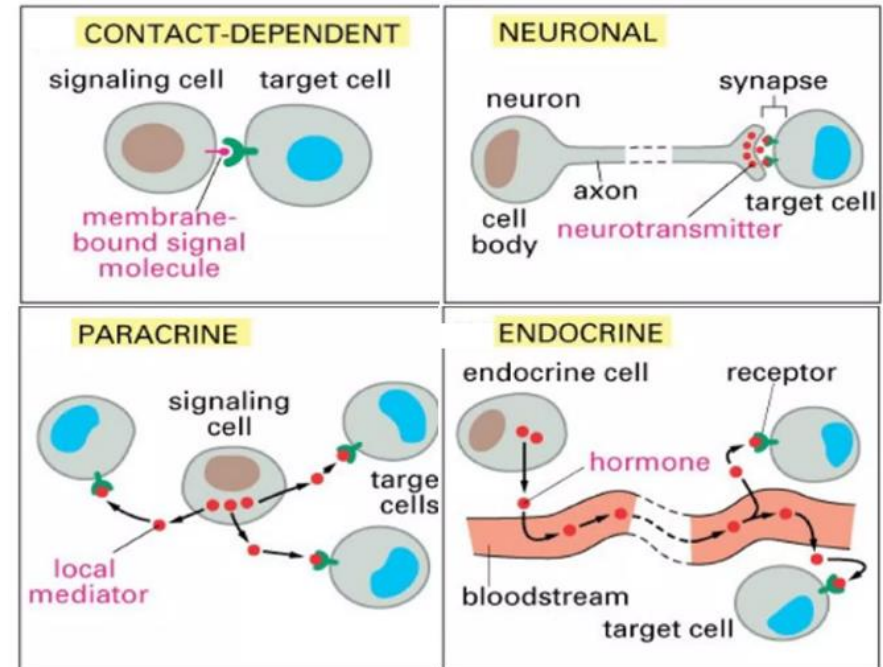
Sistema endócrino

Liberação de hormônios na circulação sanguínea



Como as células se comunicam?

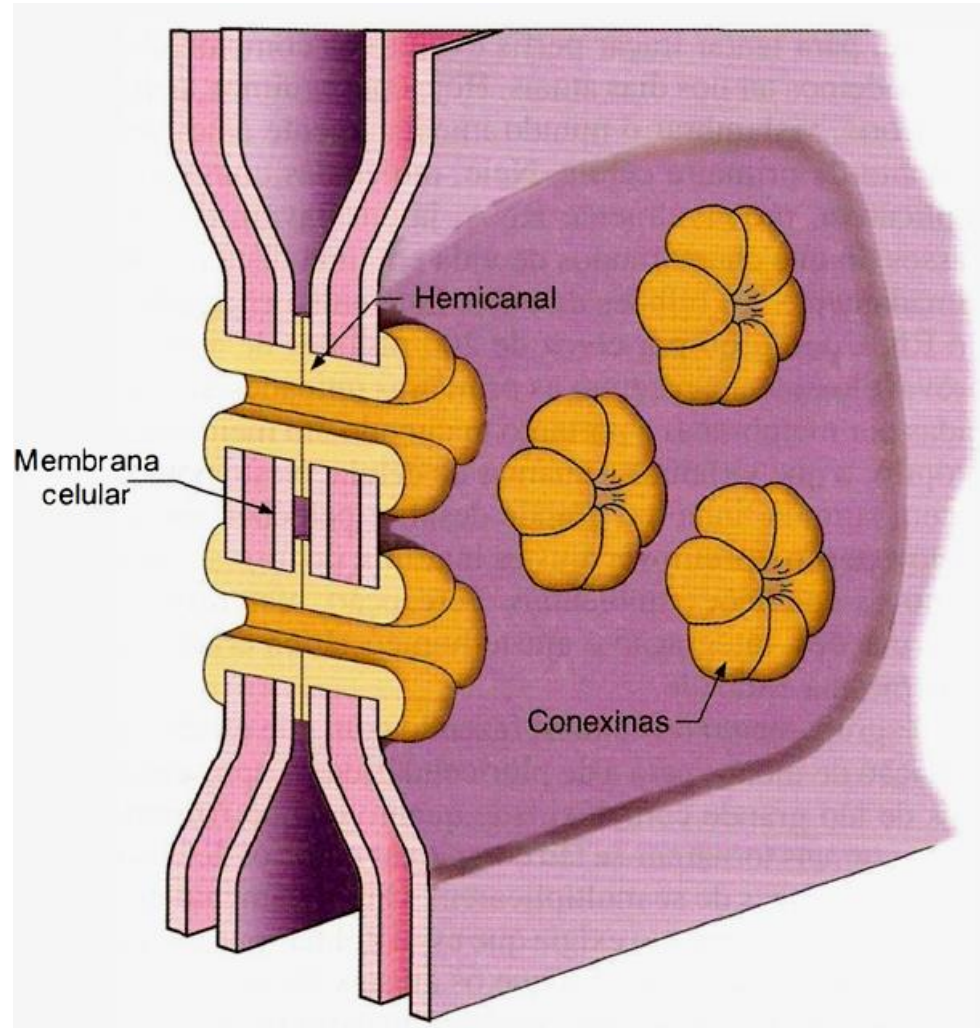
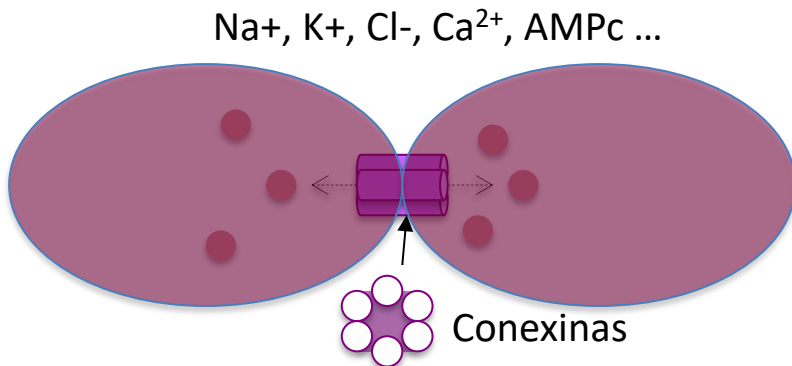
JUNÇÕES COMUNICANTES	SINÁPTICA	PARÁCRINA E AUTÓCRINA	ENDÓCRINA
			
Diretamente de célula para célula	Através da fenda sináptica	Por difusão no líquido intersticial	Pelos líquidos circulantes no organismo
Local	Local	Difusão local	Geral
Localização anatômica	Localização anatômica e receptores	Receptores	Receptores



Por Junções Comunicantes (ou Gap Junctions)

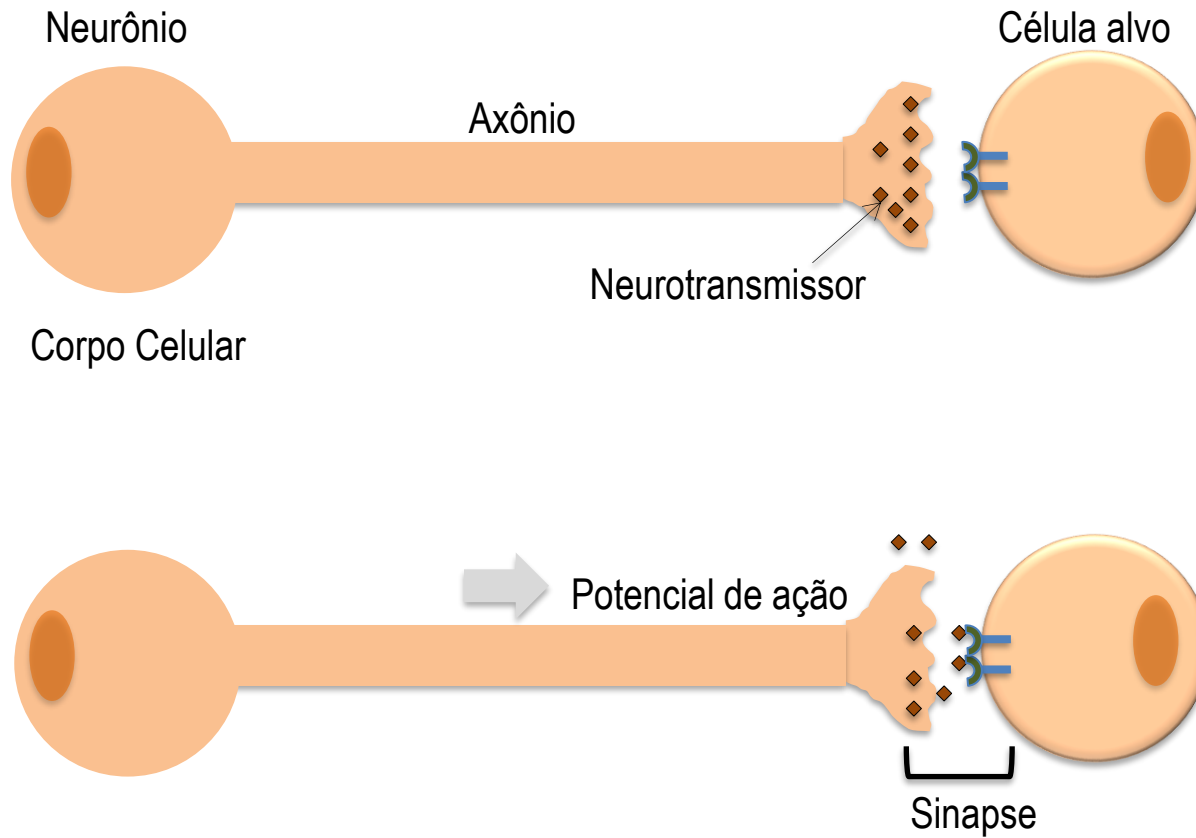
Formadas por proteínas chamadas
CONEXINAS

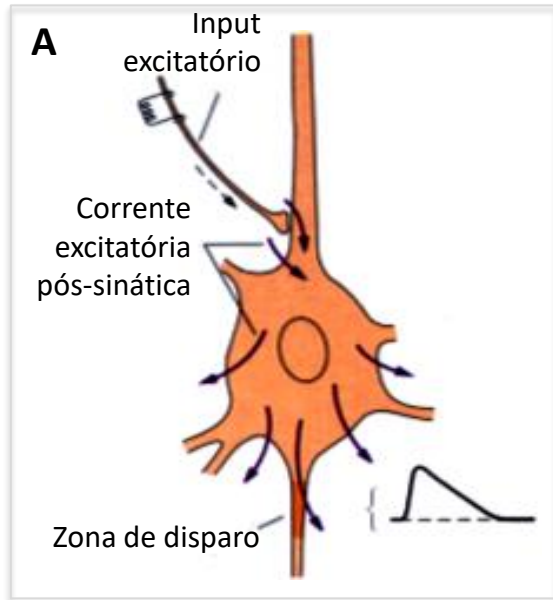
- Passagem de íons e moléculas pequenas
- Comunicação bidirecional



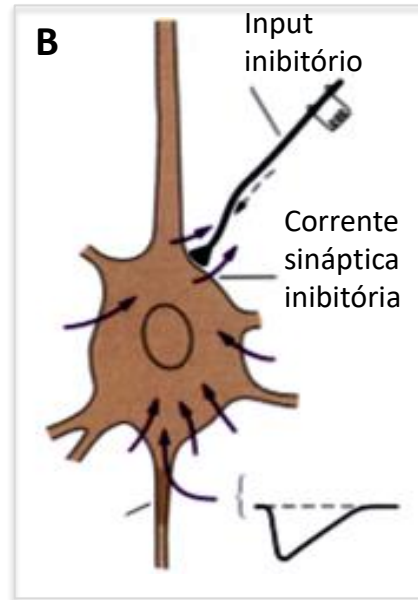
Por Sinapse elétrica

Comunicação entre células por transmissão de sinal elétrico. **Sinapses**





O potencial pós-sináptico pode ser excitatório:
se há despolarização da membrana pós-sináptica

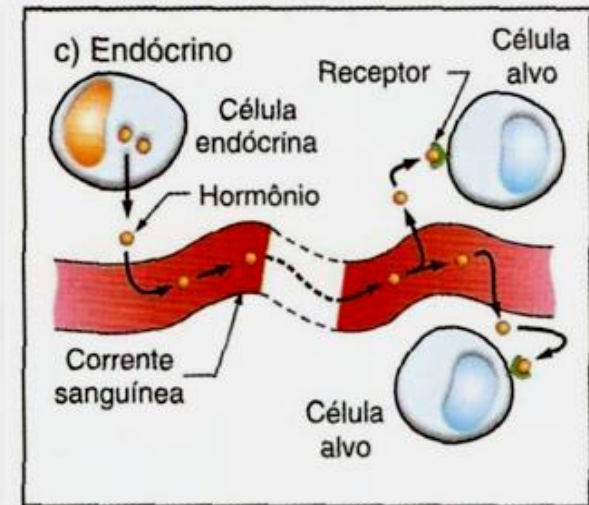
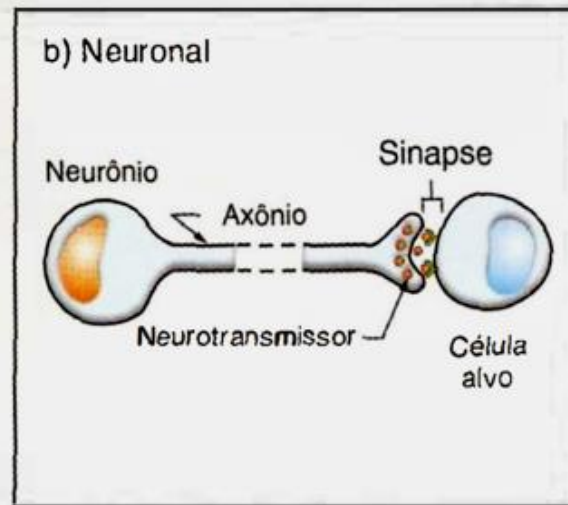
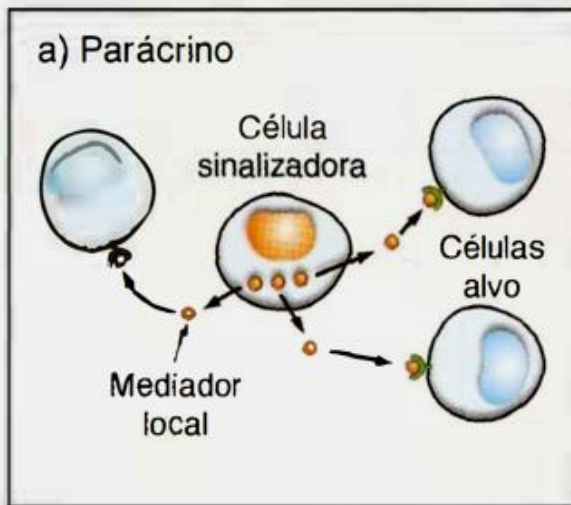


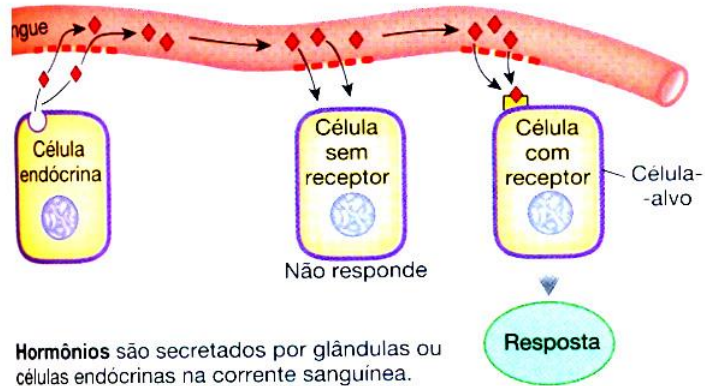
O potencial pós-sináptico pode ser inibitório:
se há hiperpolarização da membrana pós-sináptica

Sinalização por Mensageiros Extracelulares

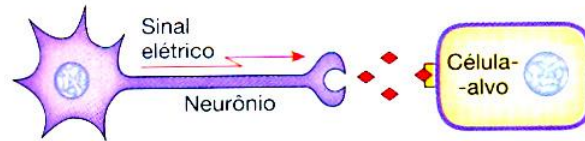
Comunicação local
entre células vizinhas

Comunicação de sinais fornecidos
por órgãos reguladores

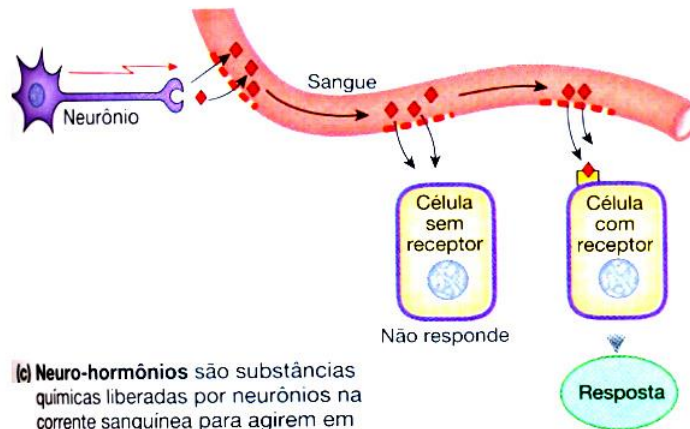




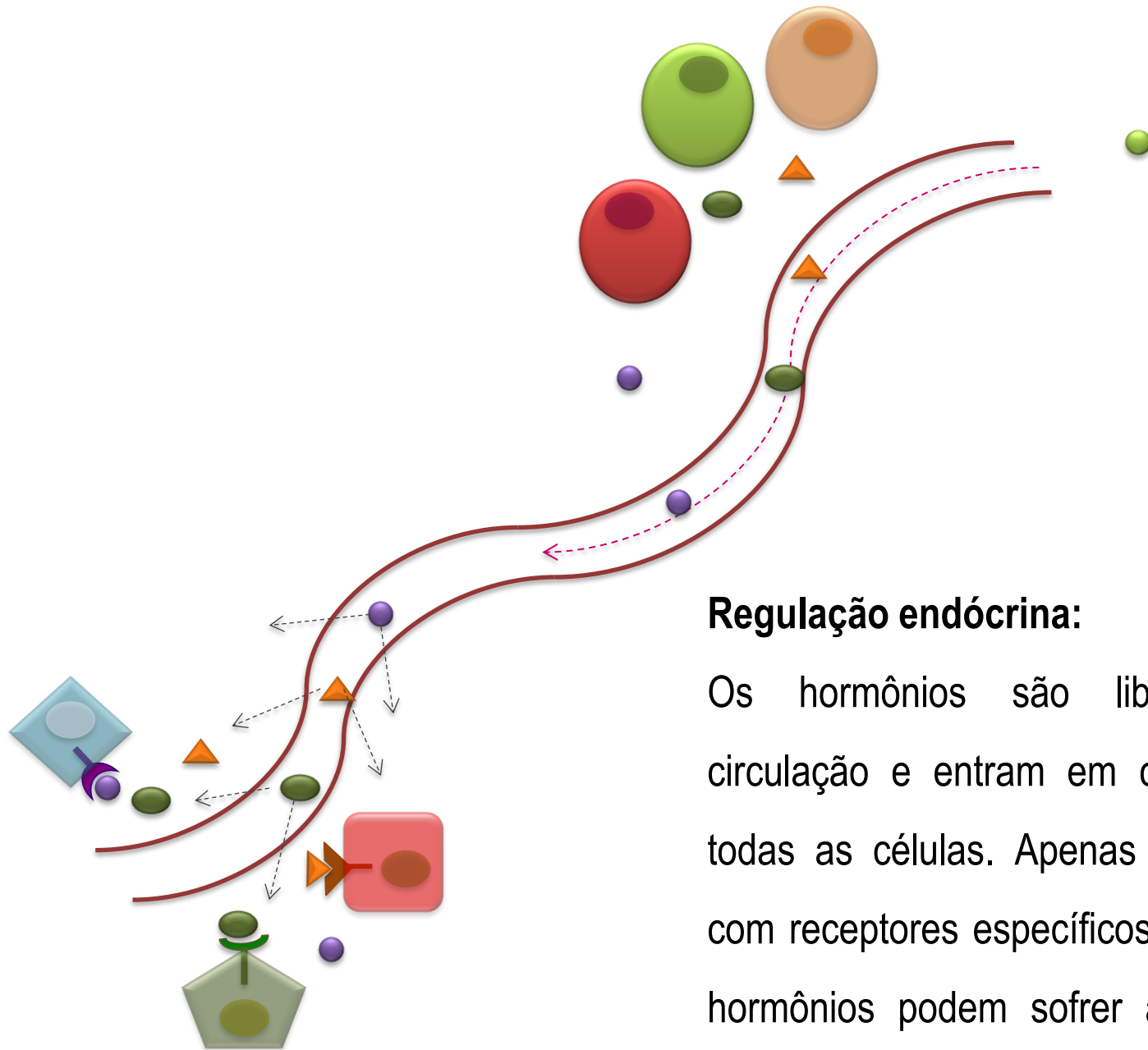
Hormônios são secretados por glândulas ou células endócrinas na corrente sanguínea. Apenas células-alvo com receptores para o hormônio respondem ao sinal.



Neurotransmissores são substâncias químicas secretadas por neurônios, as quais se difundem através de uma pequena fenda até a célula-alvo. Neurônios também usam sinais elétricos.



(c) **Neuro-hormônios** são substâncias químicas liberadas por neurônios na corrente sanguínea para agirem em alvos distantes.



Regulação endócrina:

Os hormônios são liberados na circulação e entram em contato com todas as células. Apenas as células com receptores específicos para esses hormônios podem sofrer a ação dos mesmos.

Os sinais químicos interagem com a célula alvo ligando-se a **receptores** de superfície ou receptores intracelulares.

Substâncias são usualmente utilizadas como moléculas sinalizadoras:

- 1) Aminas: ex. epinefrina ou adrenalina
- 2) Peptídeos: ex. angiotensina II, insulina, hormônio da paratireóide
- 3) Esteróides: ex. aldosterona, estrógenos, ácido retinóico
- 4) Pequenas moléculas: amino ácidos, nucleotídeos, íons

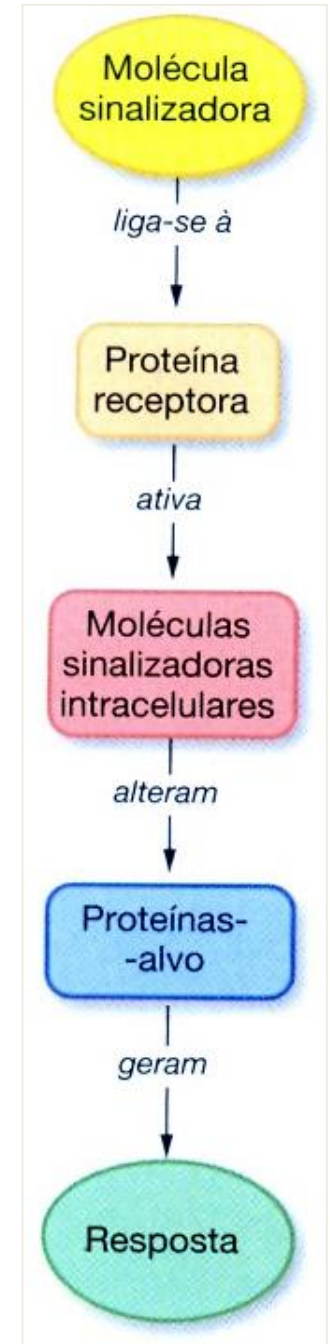
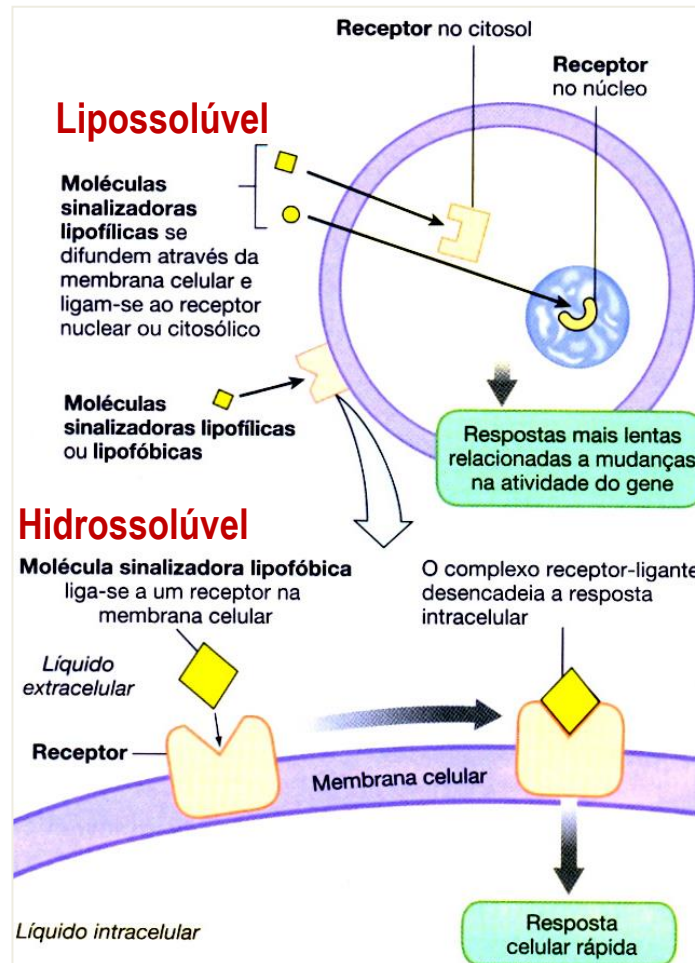
Receptor:

É uma proteína na superfície ou no interior da célula à qual se liga, de forma específica, a molécula sinalizadora.

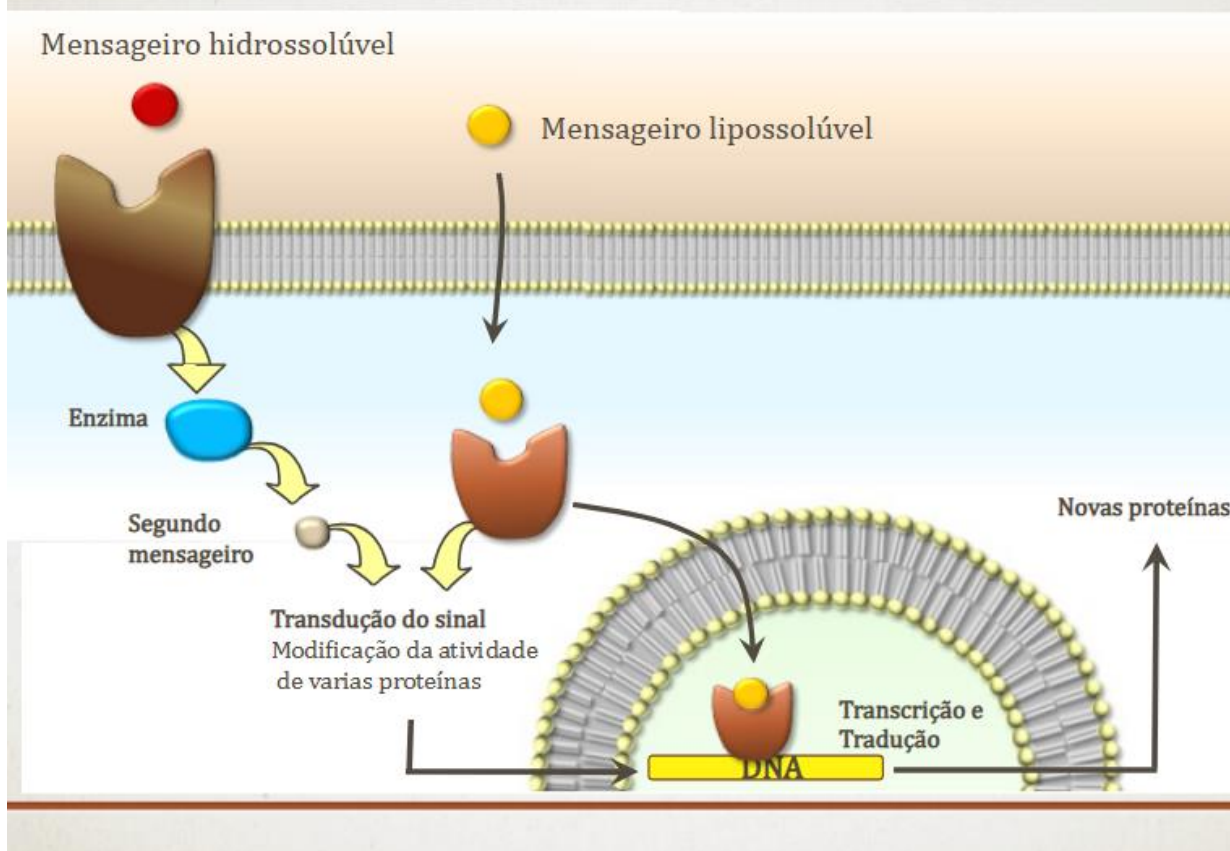
Moléculas sinalizadoras:

- Lipossolúveis (lipofílica)
- Hidrossolúveis (lipofóbica)

O sistema de sinalização celular permite a transdução de sinais: transformação de um tipo de sinal em outro.

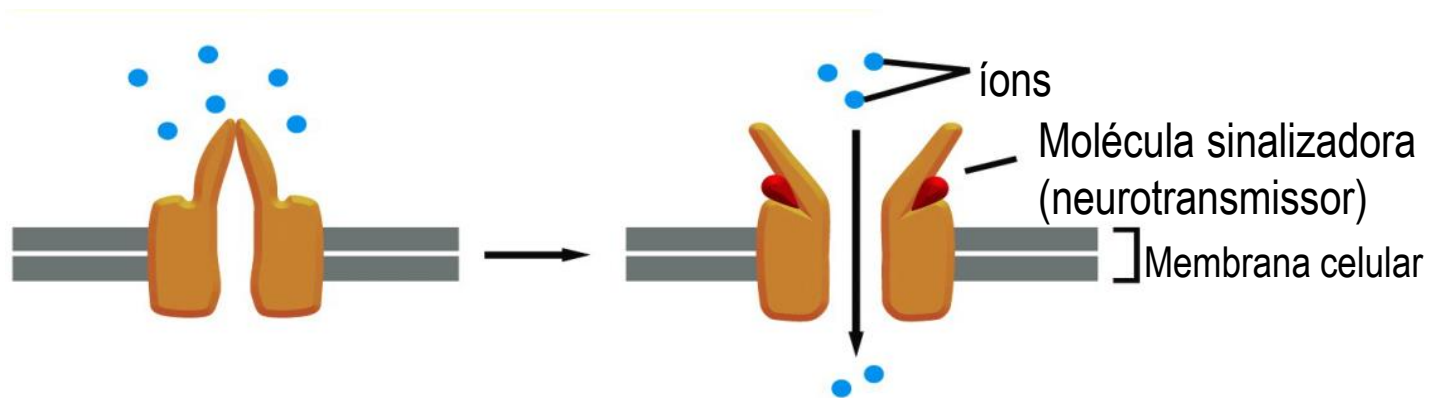


MENSAGEIROS HIDROSSOLÚVEIS E LIPOSSOLÚVEIS



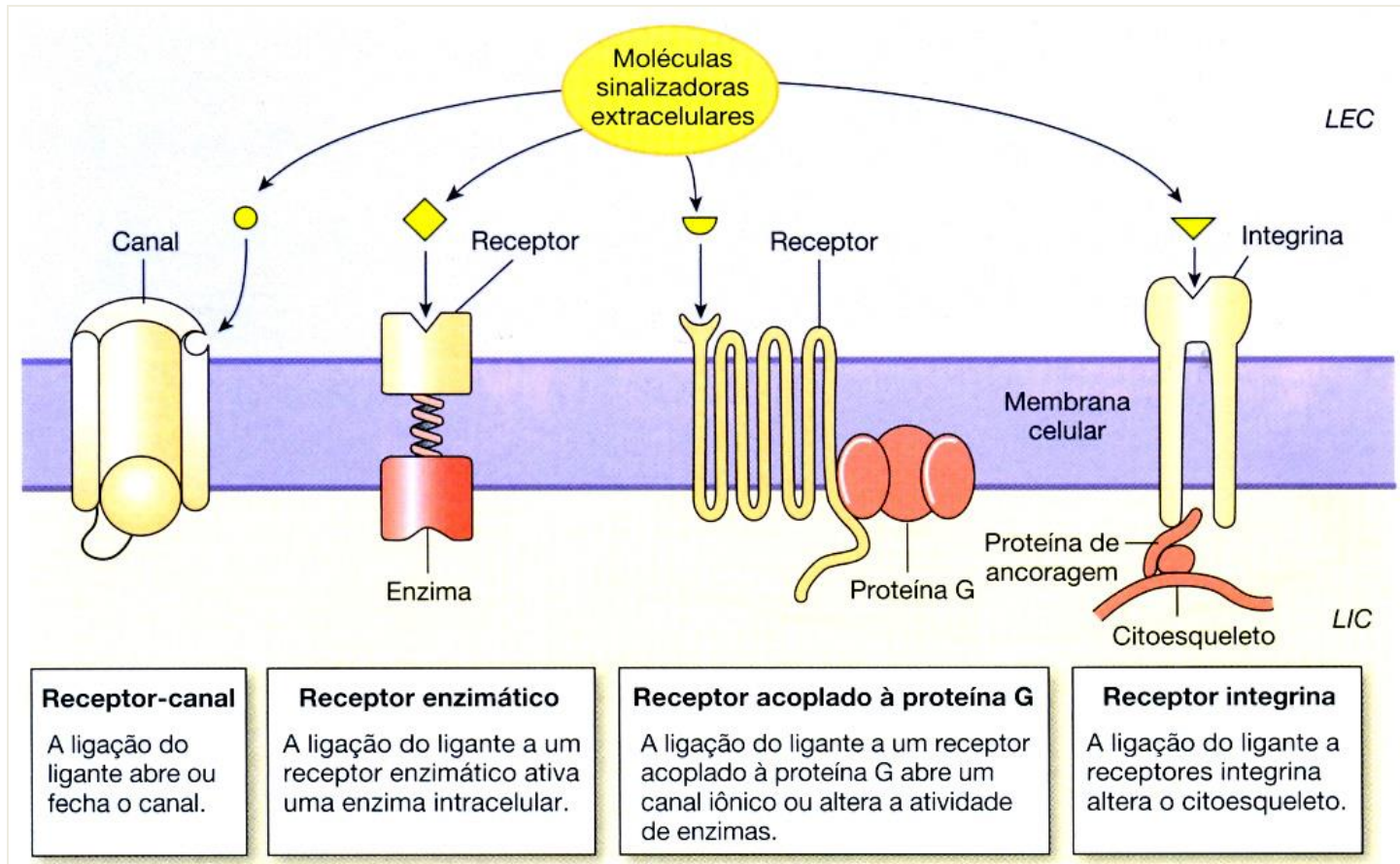
Nas membranas pós-sinápticas pode haver:

- Receptores que funcionam como canais iônicos ativados por ligante (**Receptores Ionotrópicos**)

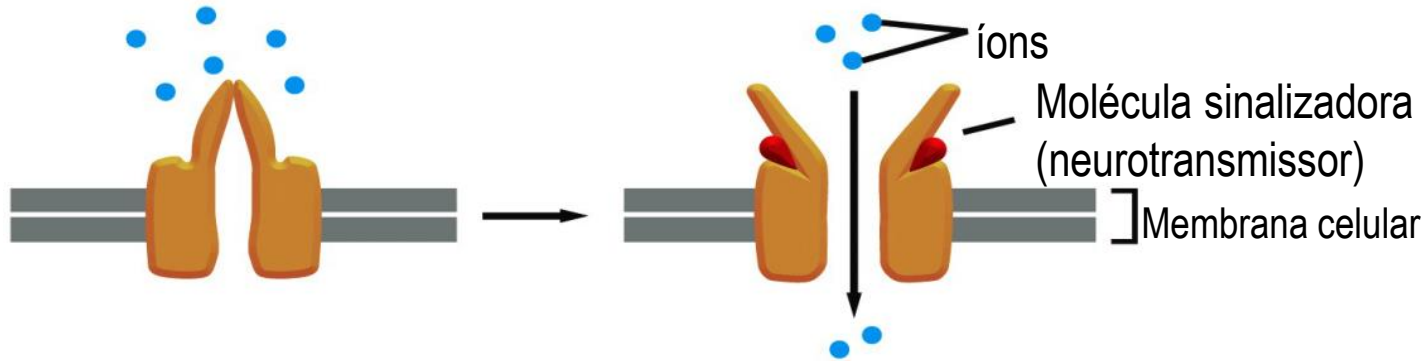


- Receptores que ativam uma proteína G que, por sua vez, ativam canais iônicos (**Receptores metabotrópicos**)

Tipos de receptores de membrana



Quando o **receptor** é um **canal iônico** (**Receptor Ionotrópico**)

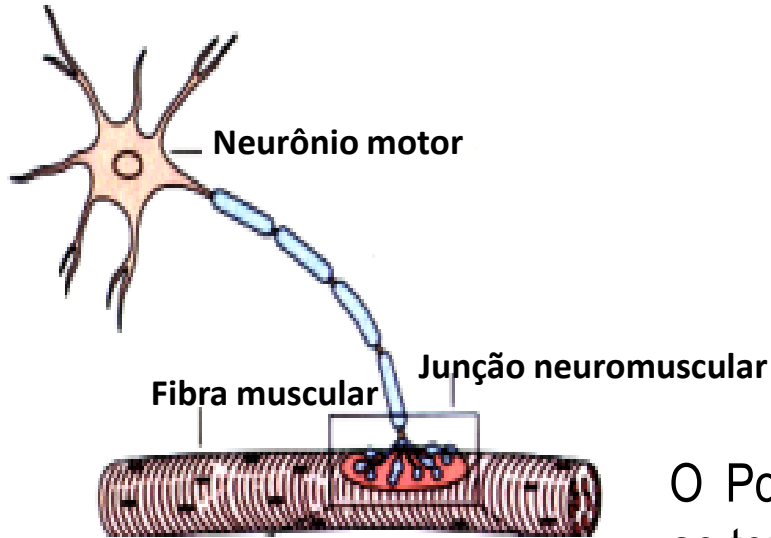


A ligação do ligante (a molécula sinalizadora) faz abrir o canal alterando o potencial de membrana (V_m).

Um exemplo de **receptor ionotrópico** - resulta em contração muscular quando ativado.

Junção neuromuscular (músculo esquelético)

O neurotransmissor (ACETILCOLINA) é secretado na fenda sináptica → músculo.

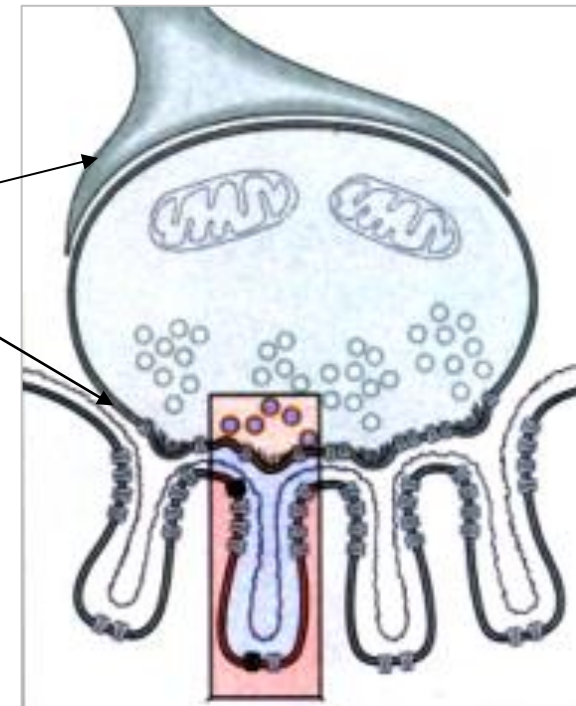
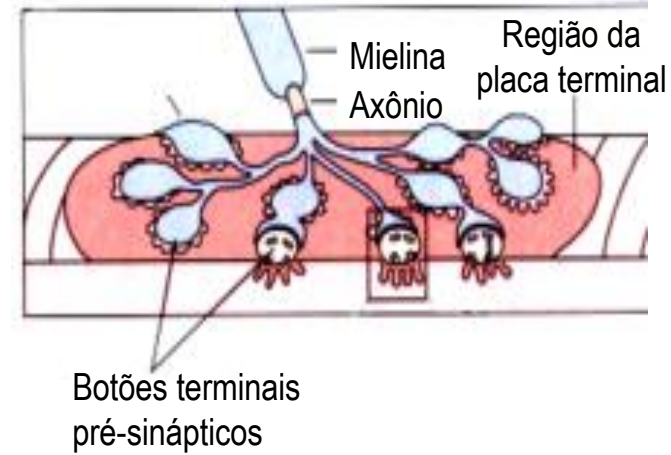


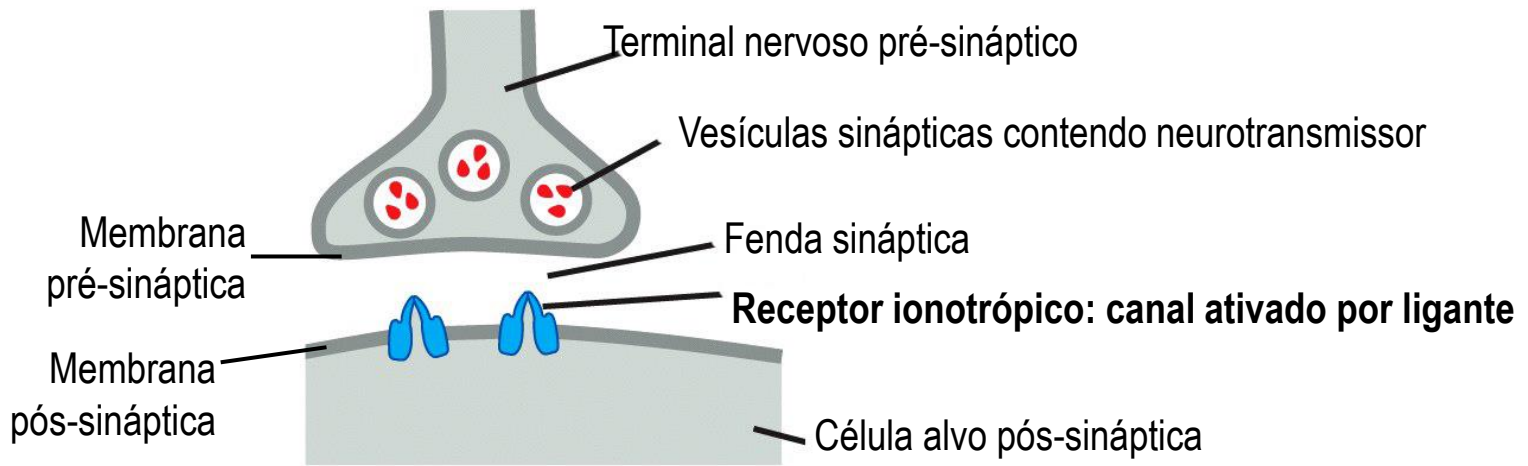
O Potencial de ação chega ao terminal pré-sináptico

Há abertura de canais para Ca^{2+} sensíveis a voltagem

Há influxo de Ca^{2+} na célula

Leva a fusão de vesículas e liberação do neurotransmissor na fenda sináptica

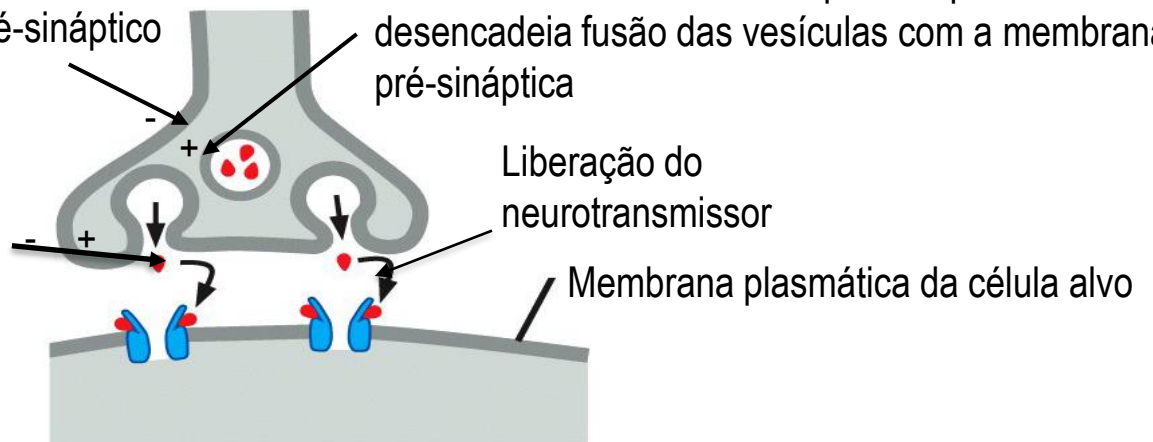




Potencial de ação se propaga pelo axônio e atinge o terminal pré-sináptico

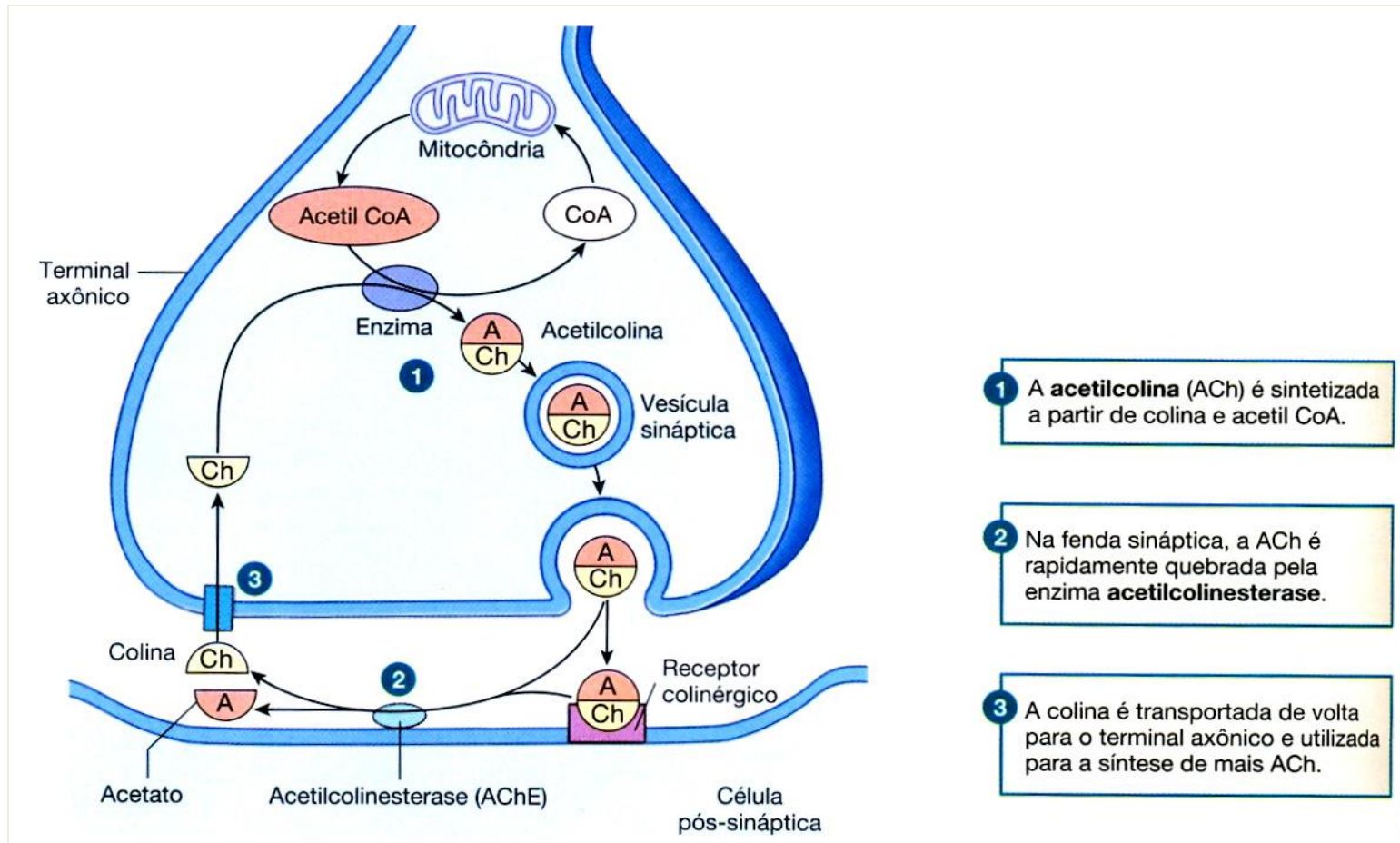
Entrada de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico desencadeia fusão das vesículas com a membrana pré-sináptica

A despolarização do terminal pré-sináptico, pela passagem do potencial de ação, ativa **canais para Ca^{2+} sensíveis a voltagem**

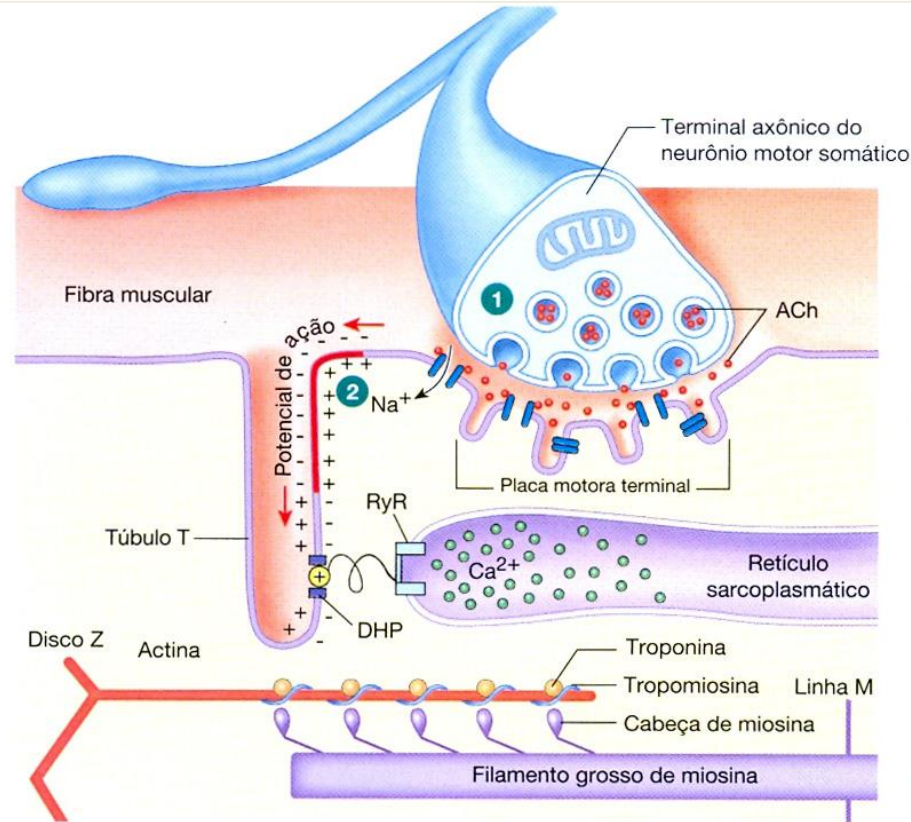


Nesse processo, um sinal químico (liberação de neurotransmissor) é transformado em sinal elétrico (variação do potencial da membrana pós-sináptica).

A acetilcolina liberada na fenda sináptica é rapidamente degradada pela acetilcolinesterase, permitindo o término do sinal e a possibilidade de disparo de um novo sinal.



Acoplamento excitação-contração



1 O neurônio motor somático libera ACh na junção neuromuscular.

2 A entrada líquida de Na⁺ através do receptor-canai de ACh desencadeia um potencial de ação muscular.

3 O potencial de ação no túbulo T altera a conformação do receptor DHP.

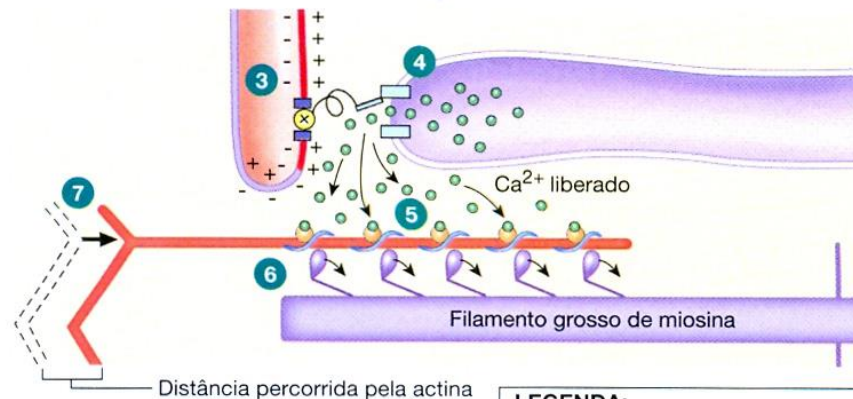
4 O receptor DHP abre os canais RyR de liberação de Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático e o Ca²⁺ entra no citoplasma.

5 O Ca²⁺ se liga à troponina, permitindo a ligação entre a miosina e a actina.

6 As cabeças de miosina executam o movimento de força.

7 Os filamentos de actina deslizam em direção ao centro do sarcômero.

(a) Iniciação do potencial de ação muscular



(b) Acoplamento excitação - contração

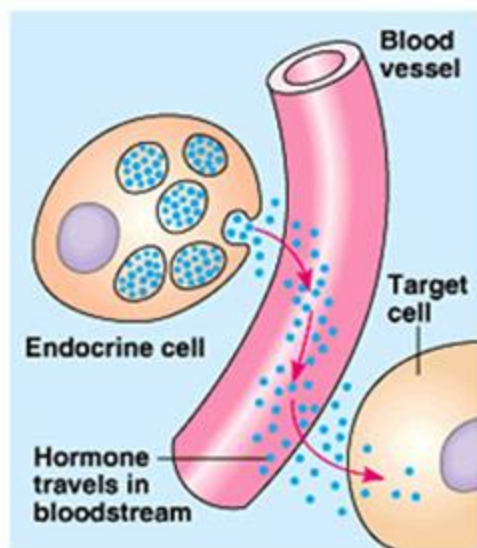
LEGENDA:

DHP, canal de cálcio tipo L di-hidropiridina; RYR, receptor canal de rianodina

Regulação das Funções do Sistema Gastro Intestinal

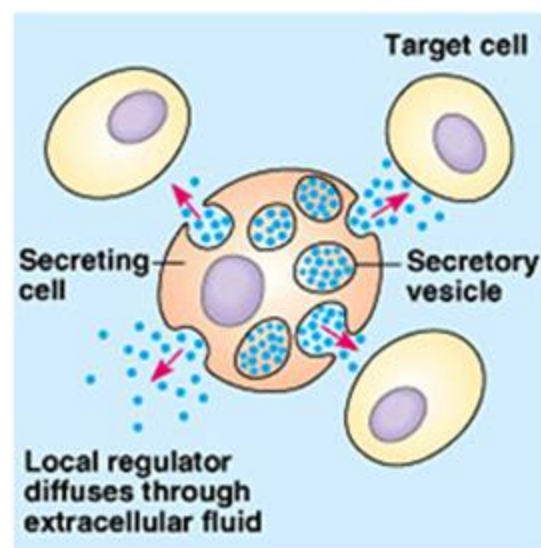
Hormonal

- Endócrina
- Parácrina



(b) Long distance (hormonal) signaling

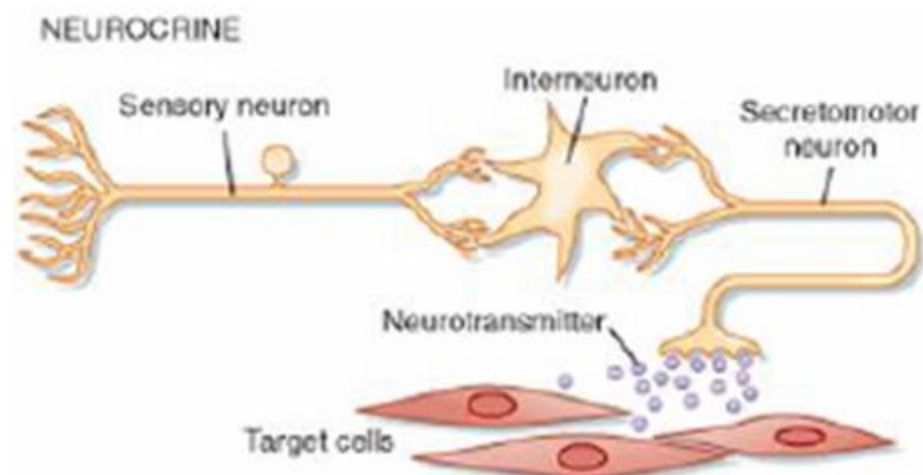
endocrine signaling



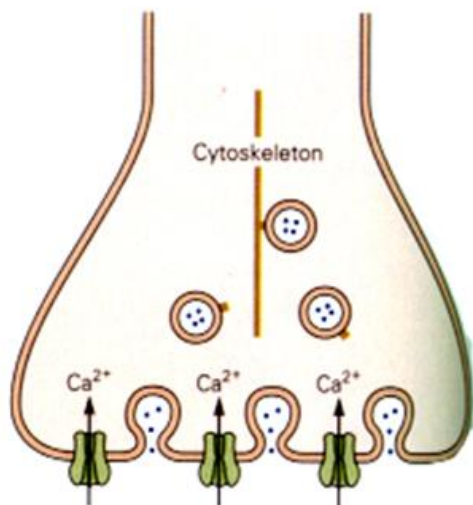
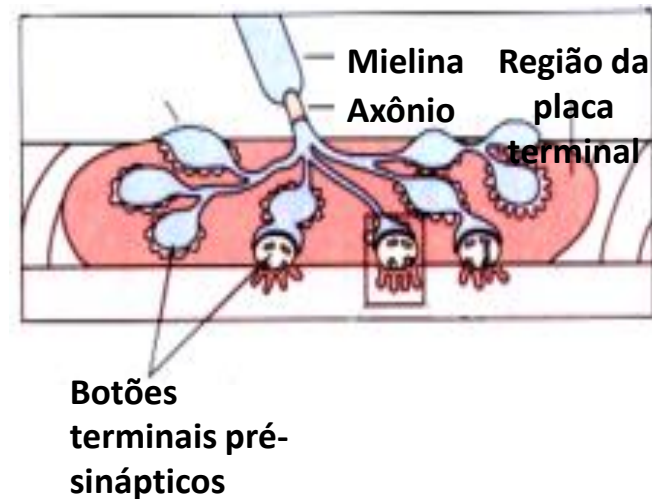
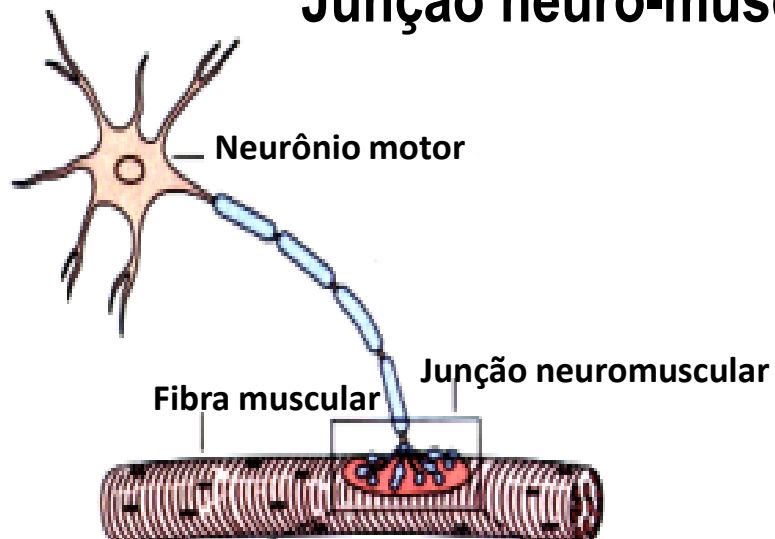
Paracrine signaling

Neural

- Sistema Nervoso Autônomo
- Sistema Nervoso Entérico



Junção neuro-muscular (músculo esquelético)

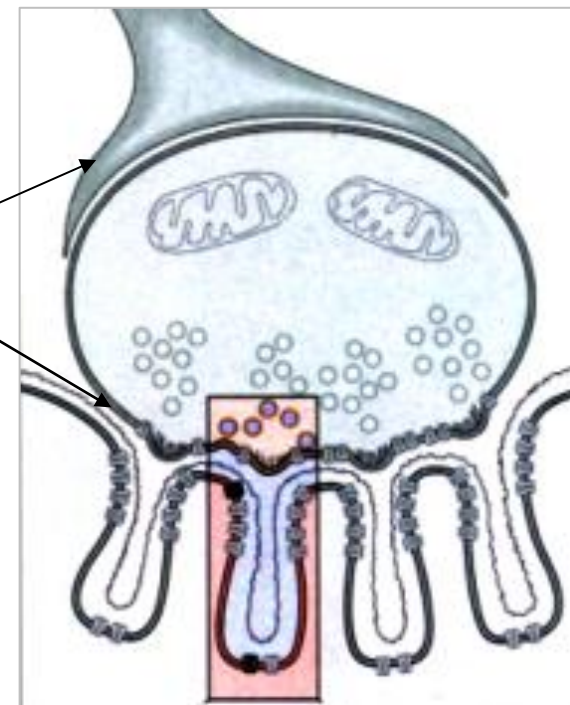


O Potencial de ação chega ao terminal pré-sináptico

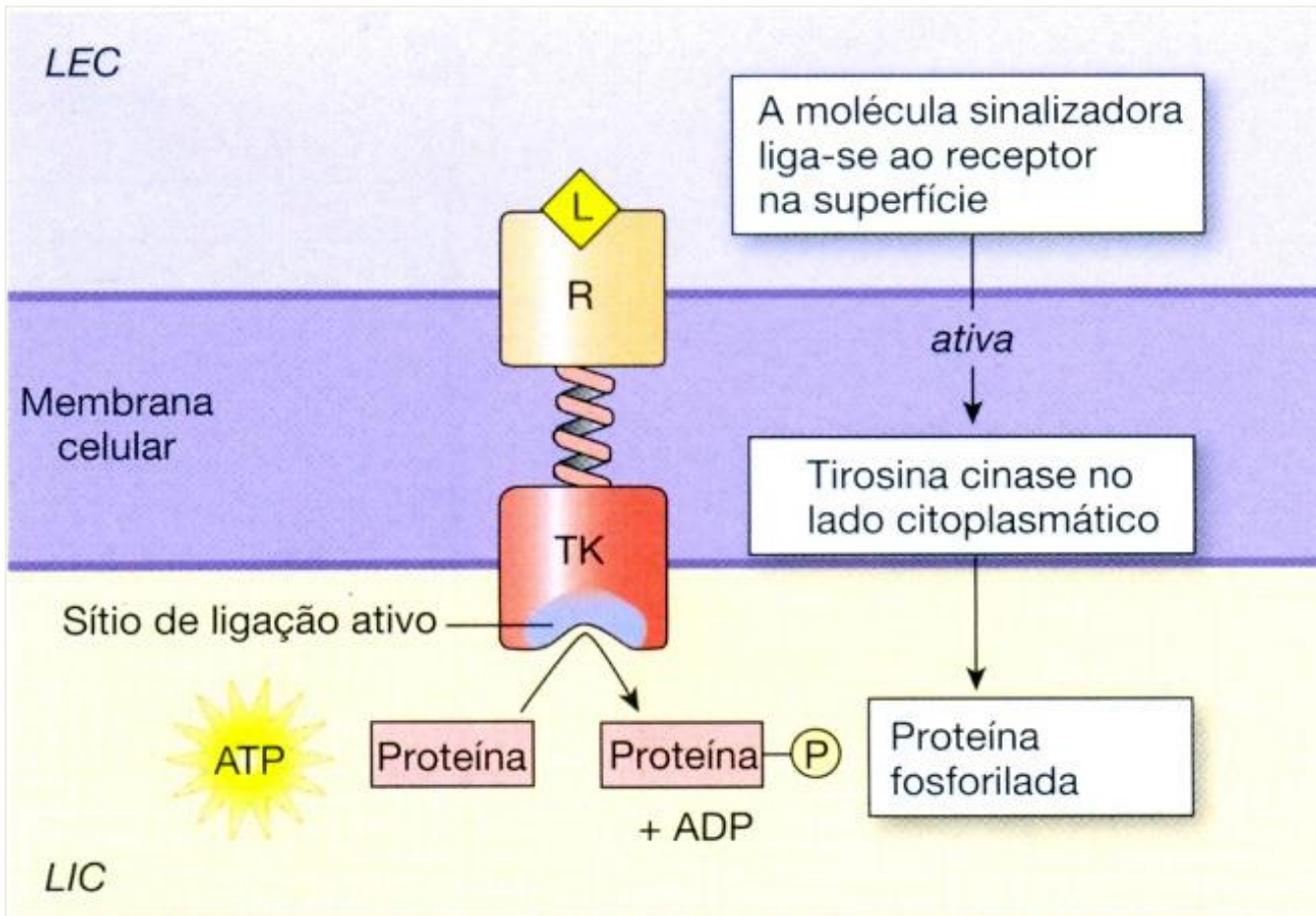
Há abertura de canais para Ca^{2+} sensíveis a voltagem

Há influxo de Ca^{2+}

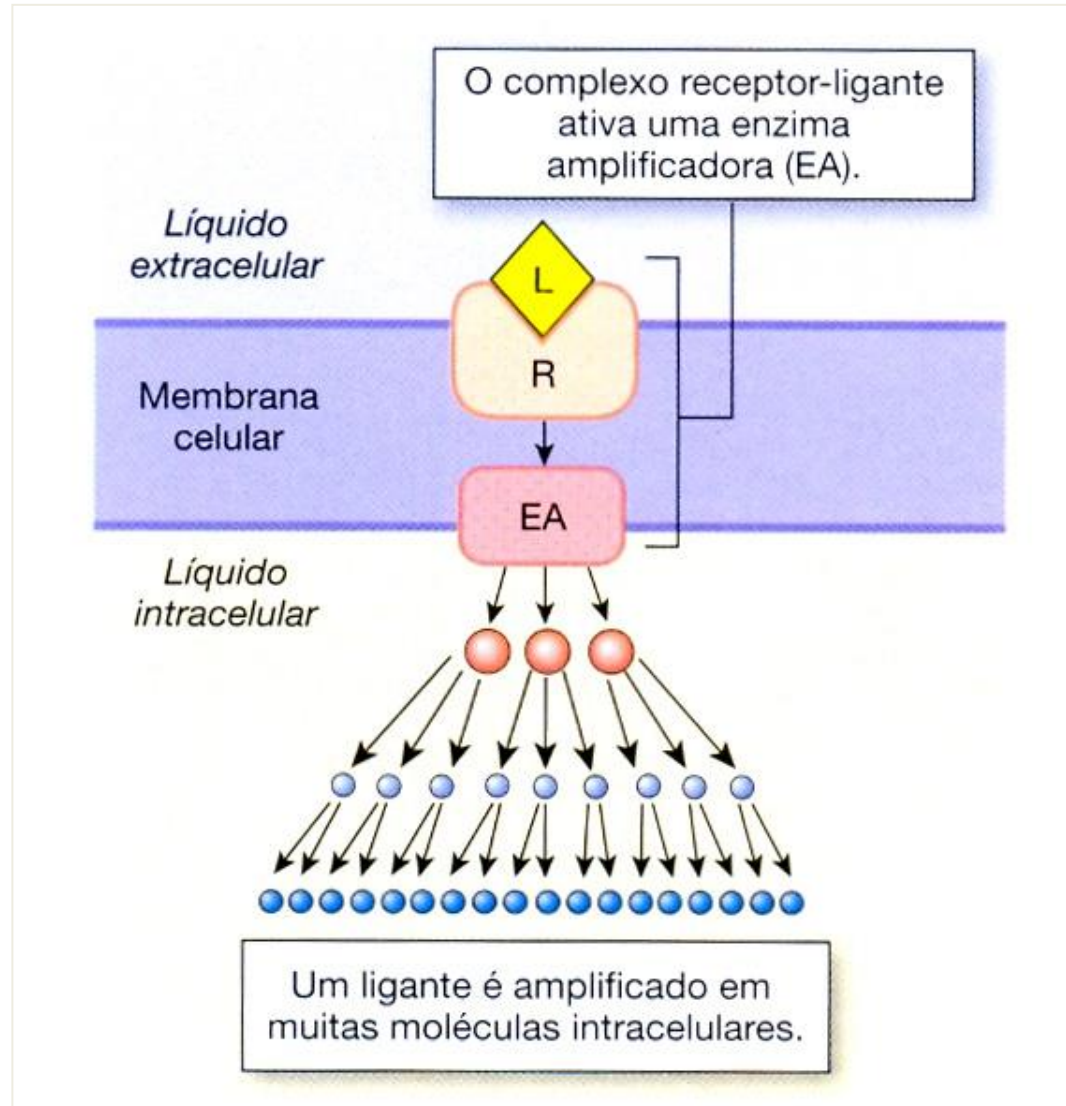
Há fusão de vesículas e liberação do neurotransmissor na fenda sináptica

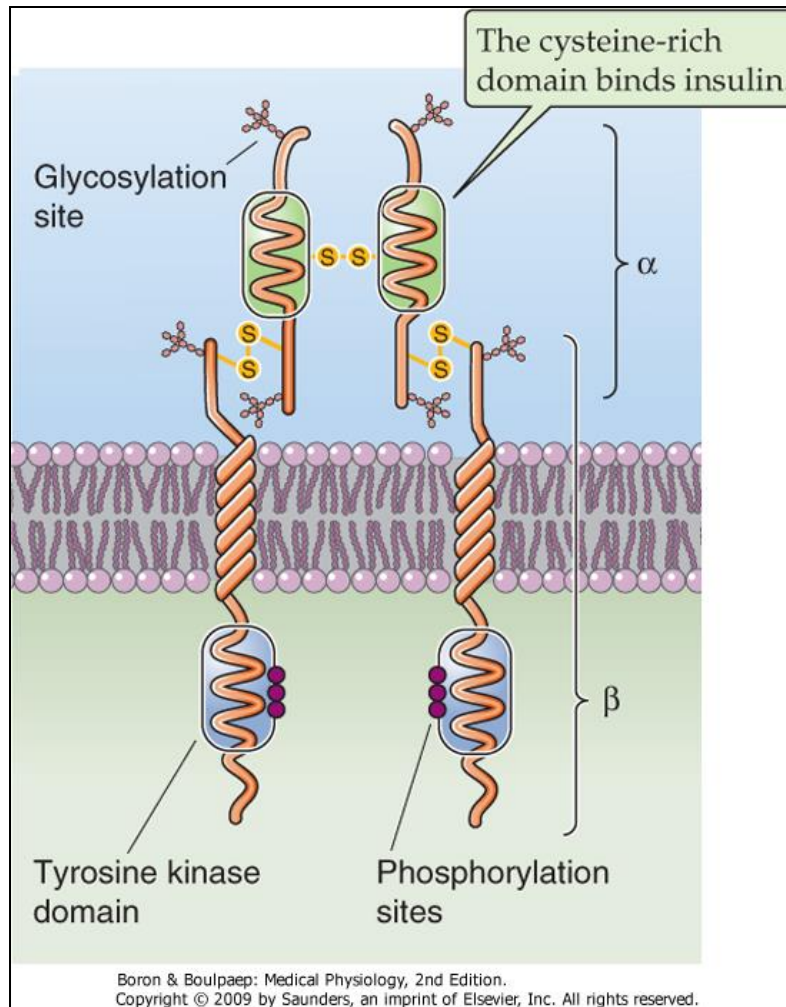


Quando o receptor é enzimático



Outra função importante do sistema de sinalização celular é a amplificação do sinal inicial



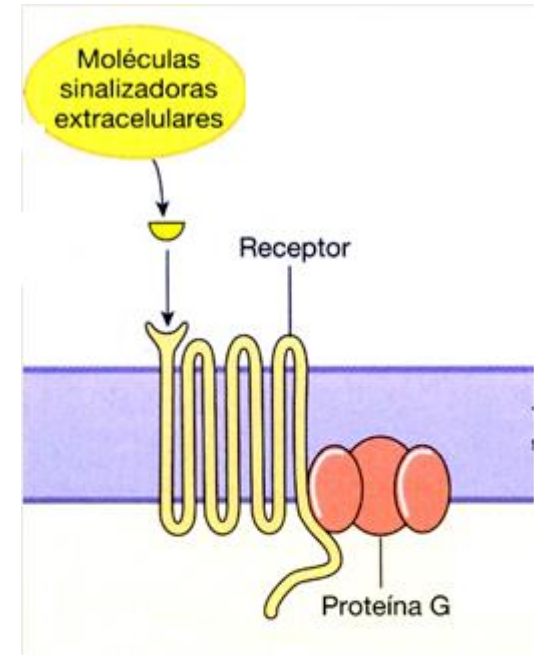


O receptor para insulina é um receptor enzimático (tirosina cinase)

Quando o receptor é ligado à proteína G

Receptores que ativam proteína G:

Existem mais de 1.000 diferentes tipos de receptores que ativam Proteína G, para os mais diversos ligantes.

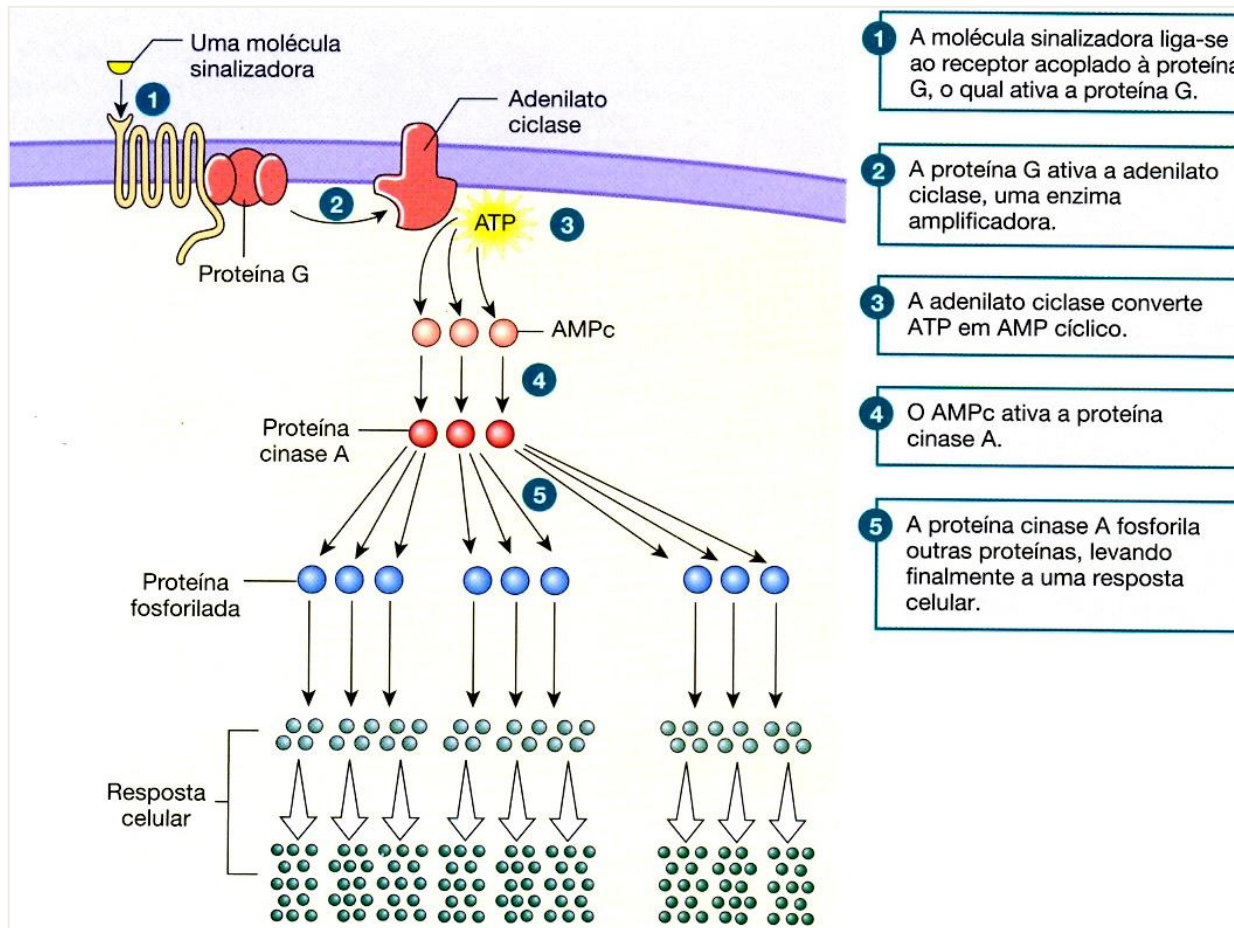


Receptor acoplado à proteína G

A ligação do ligante a um receptor acoplado à proteína G abre um canal iônico ou altera a atividade de enzimas.

Receptor acoplado a proteína G com ativação de adenilato ciclase

A maioria dos efeitos do AMPc em células eucarióticas é mediada pela ativação de proteína cinase A – PKA (é uma serina/treonina cinase.)



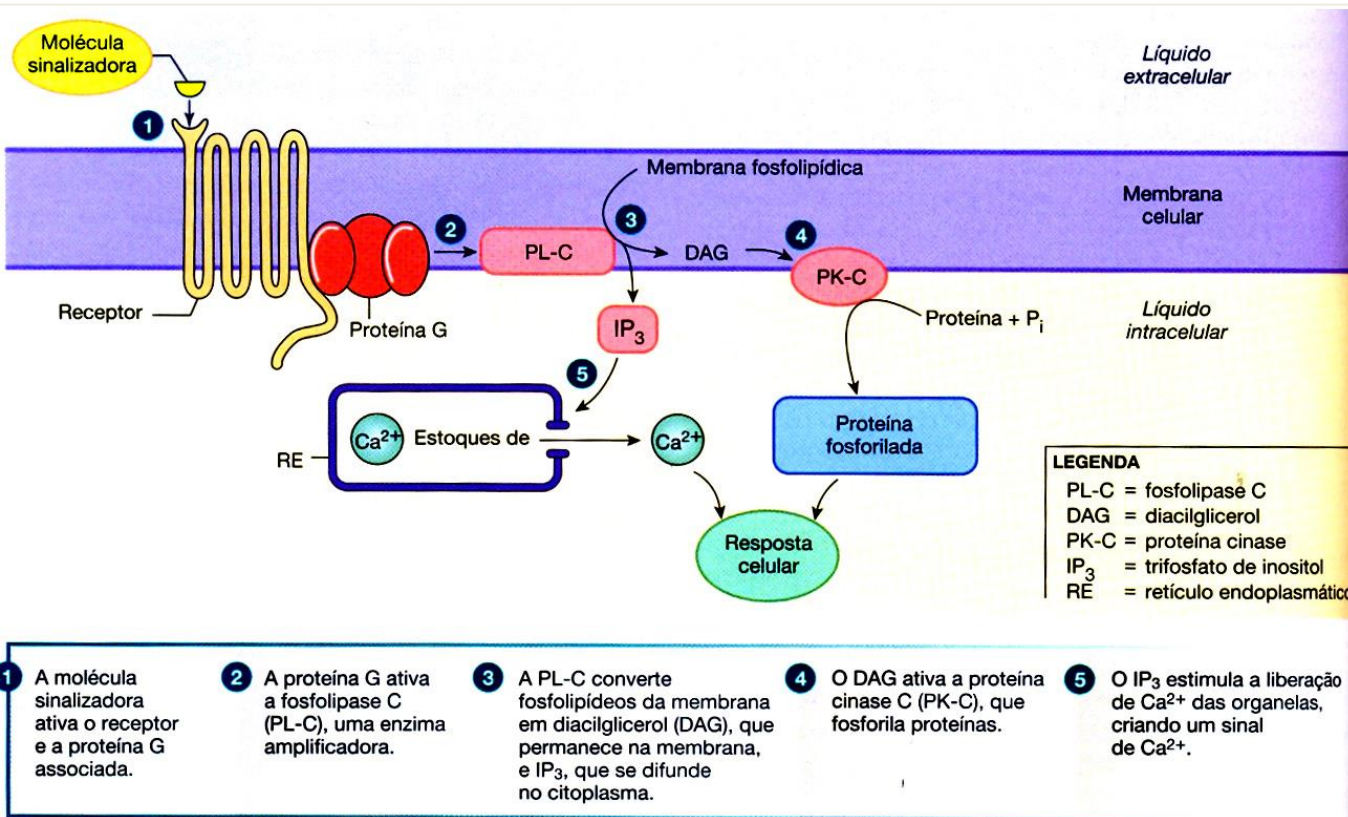
Exemplos.

Fosforilação de 2 enzimas por **PKA** leva a quebra do glicogênio e à inibição da síntese de glicogênio

Fosforilação de canais por PKA em transmissão sináptica

Serotonina: fechamento de canais para K^+ com aumento da excitabilidade

Receptor acoplado a proteína G com ativação de Fosfolipase C



Ativação de fosfolipase C resulta aumento dos níveis de **IP₃** e **DAG**

IP₃ abre canais para Ca²⁺ de retículo endoplasmático

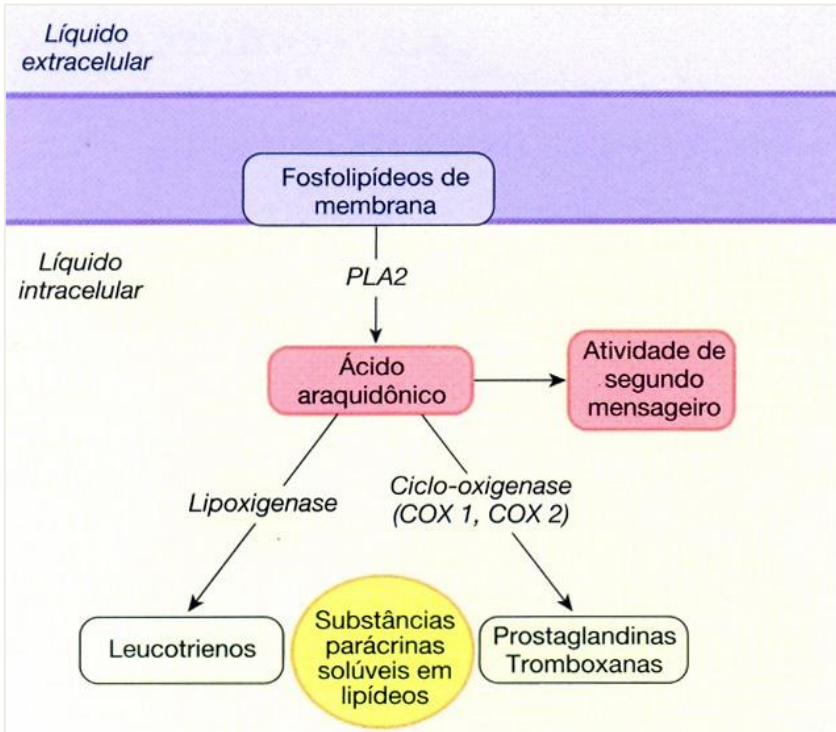
Ca²⁺ ativa cinases dependentes de Ca²⁺/Calmodulina

PKCs ativadas podem ativar ou inibir a proteína efetora final fosforilando-a em serinas ou treoninas:

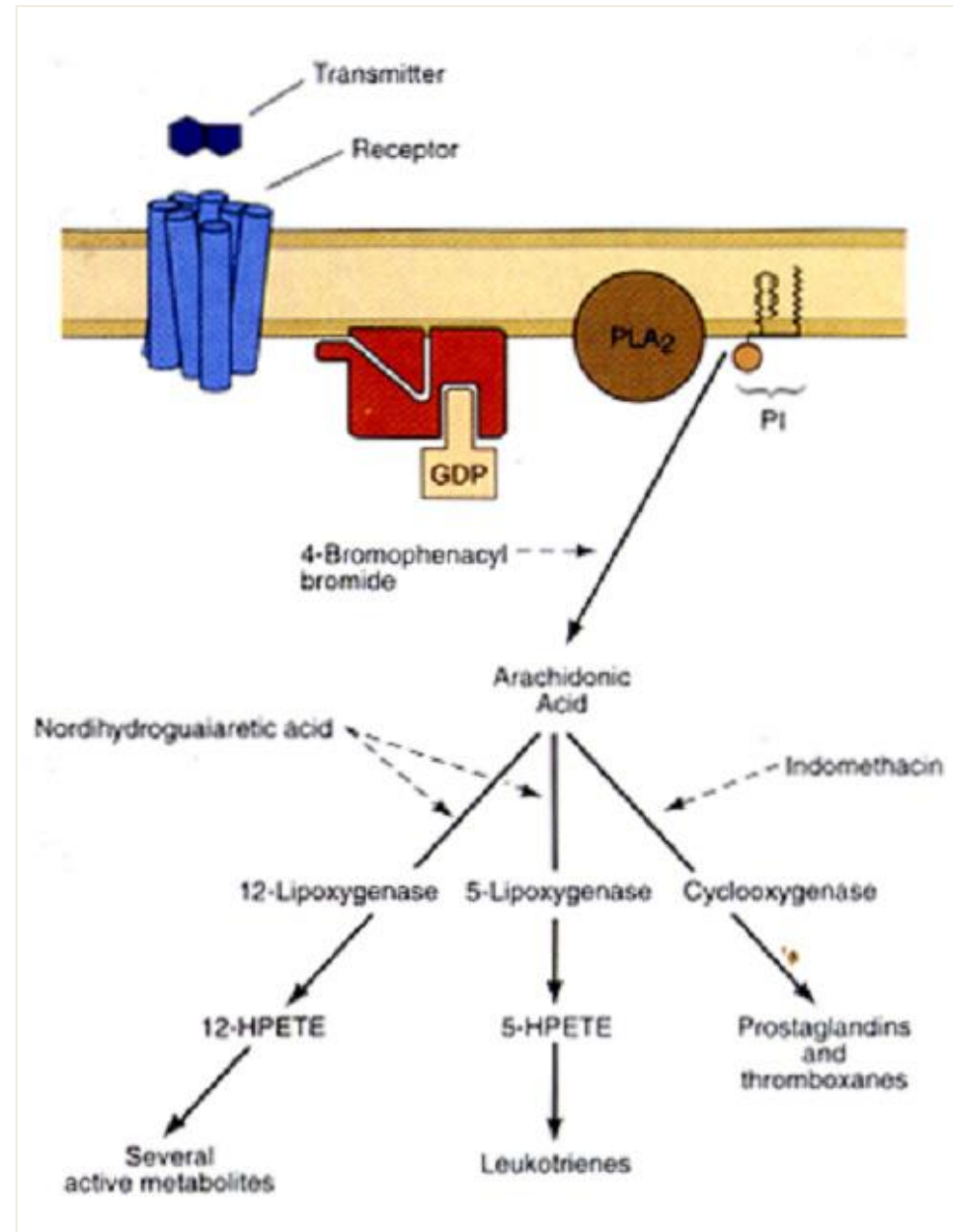
- Fatores de transcrição
- Enzimas metabólicas
- Proteínas do citoesqueleto
- Canais iônicos
- Transportadores de membrana

Ca²⁺ e **DAG** ativam **PKC**
PKC – proteína cinase C (são cinases serina/treonina).

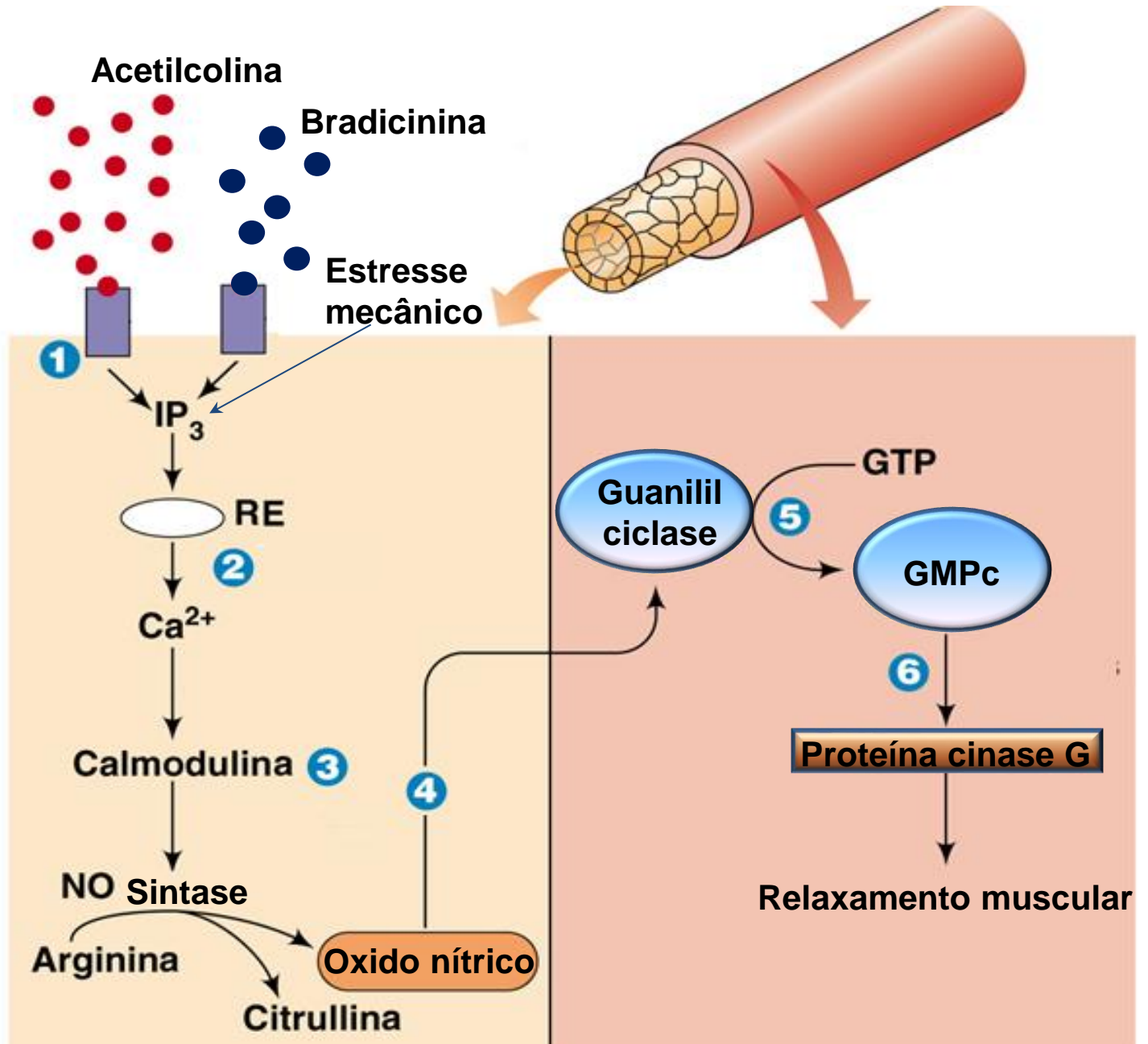
Receptor acoplado a proteína G com ativação de Fosfolipase A2

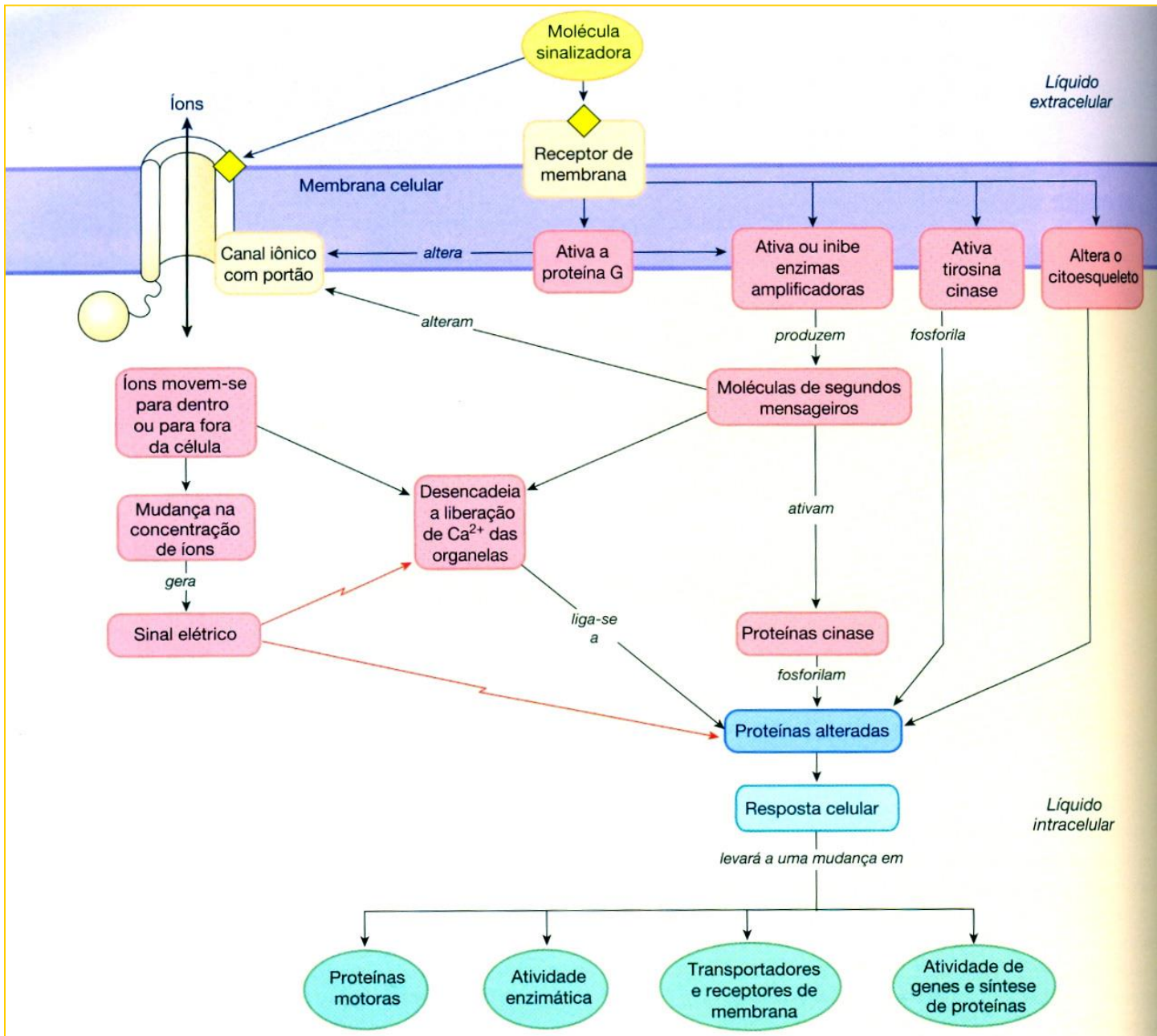


α_{GTP} pode ativar Fosfolipase A2, resultando em ativação da cascata de sinalização do ácido araquidônico

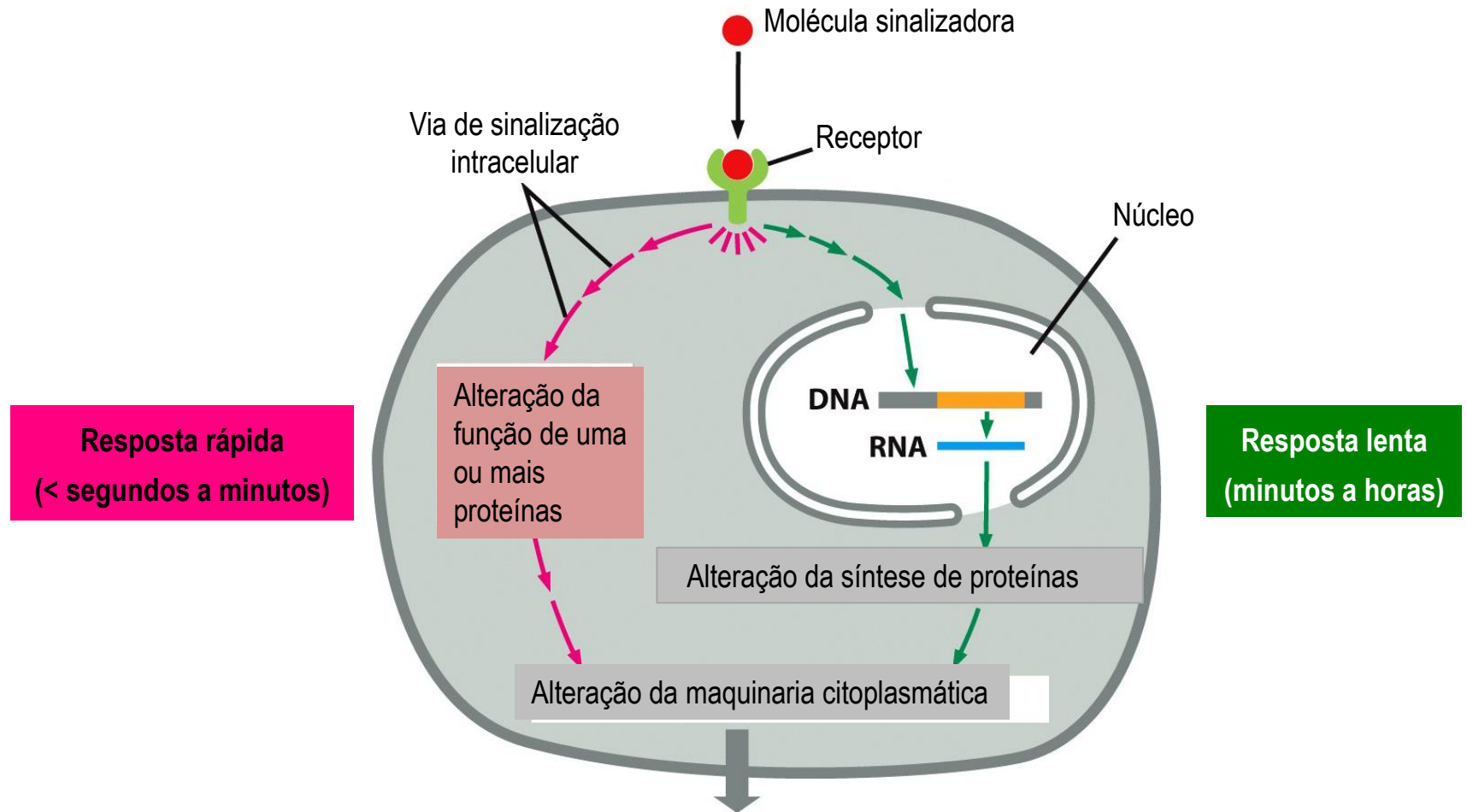


MENSAGEIROS LIPOSSOLÚVEIS: OXIDO NÍTRICO





A resposta celular pode ser rápida ou lenta, dependendo dos mecanismos envolvidos



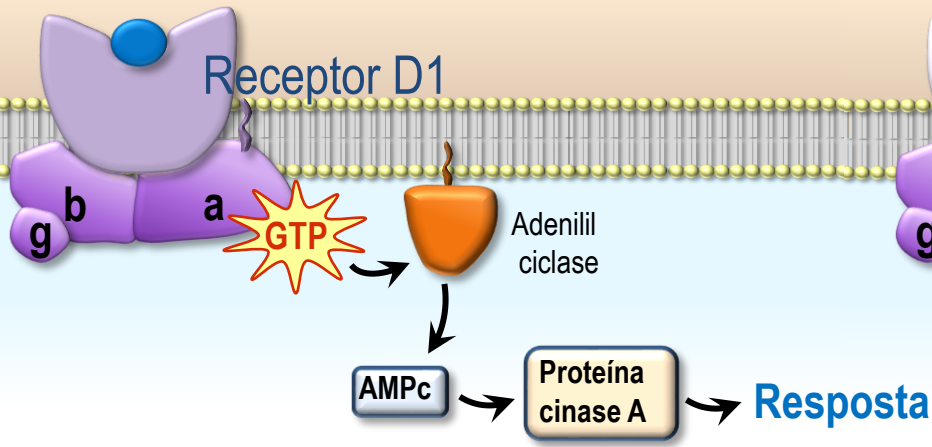
Resumindo:

Existem mais de 1000 tipos de receptores que ativam proteína G.

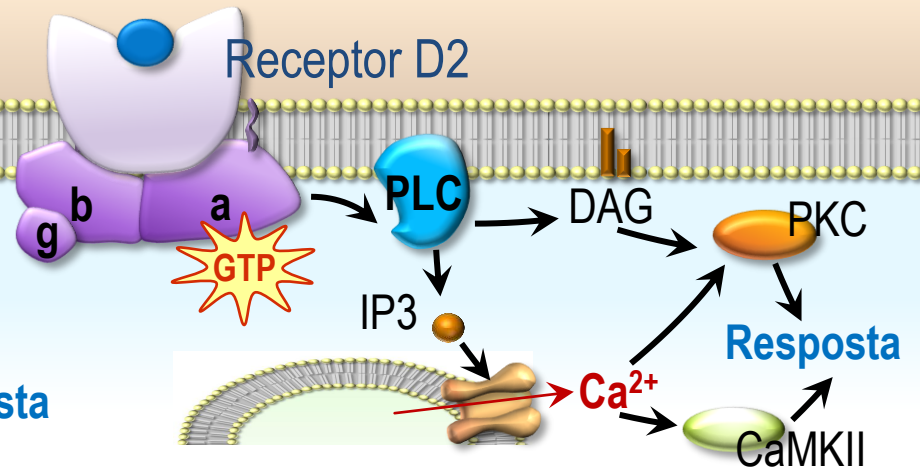
Existem vários tipos de proteínas G. As diferentes proteínas G podem ativar os seguintes tipos de enzimas:

- Adenil ciclase, gerando AMPc.
- Fosfolipase C, gerando IP₃ e DAG, com aumento de Ca²⁺ intracelular pela ação do IP₃.
- Fosfolipase A2, gerando os metabólitos do ácido aracdônico.

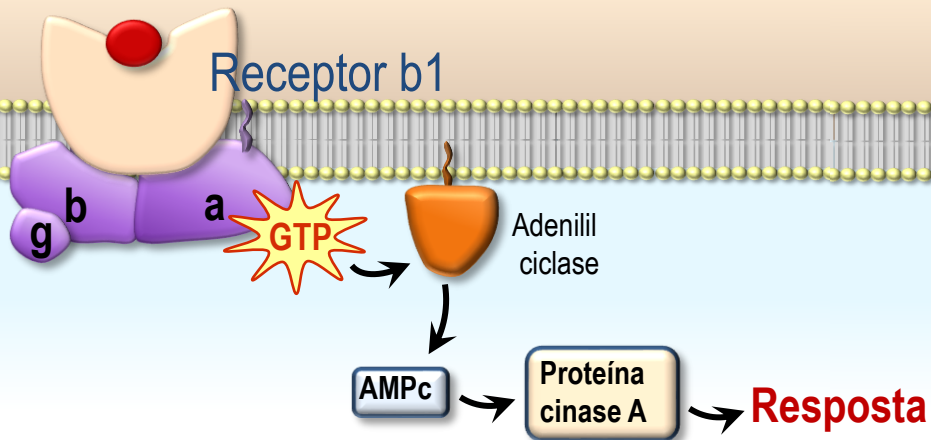
Dopamina



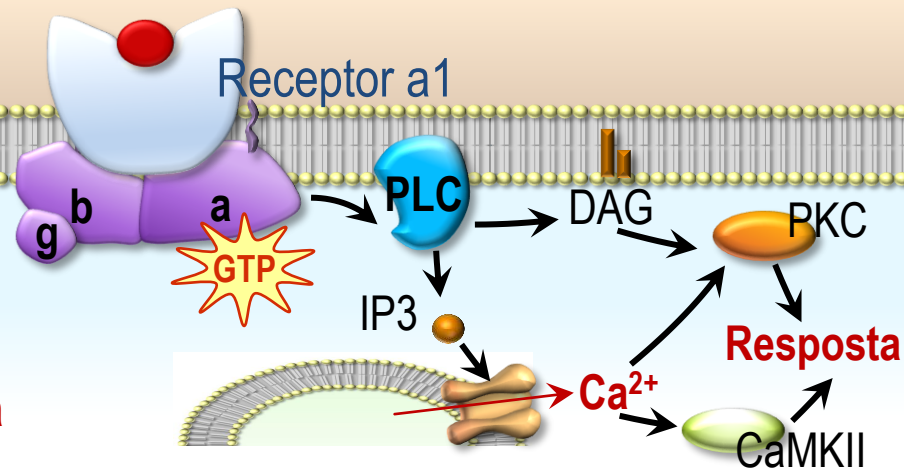
Dopamina



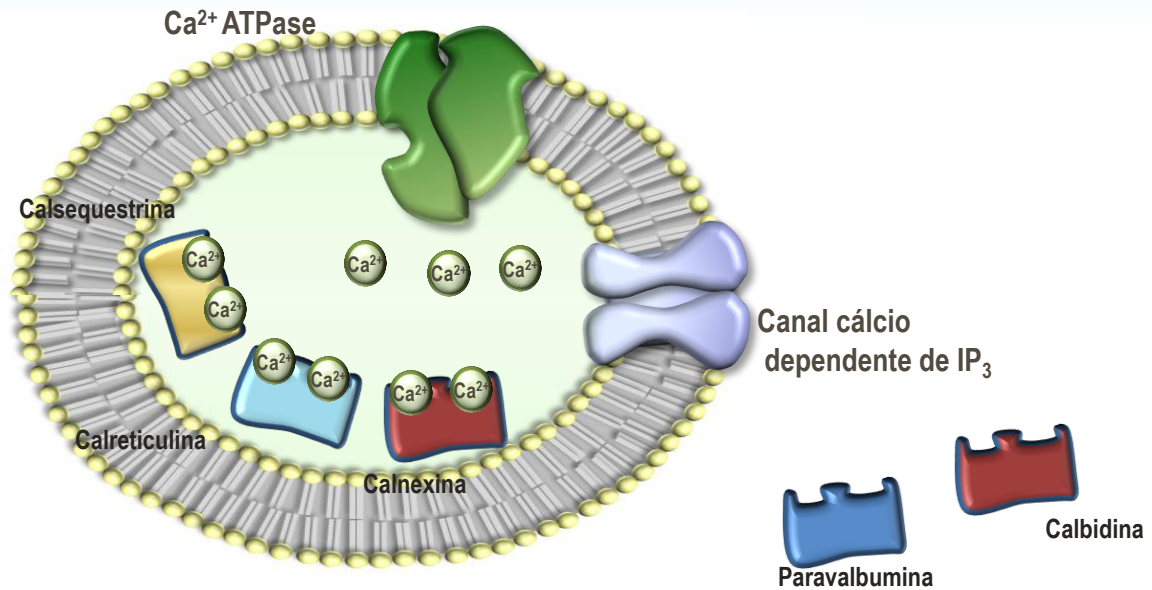
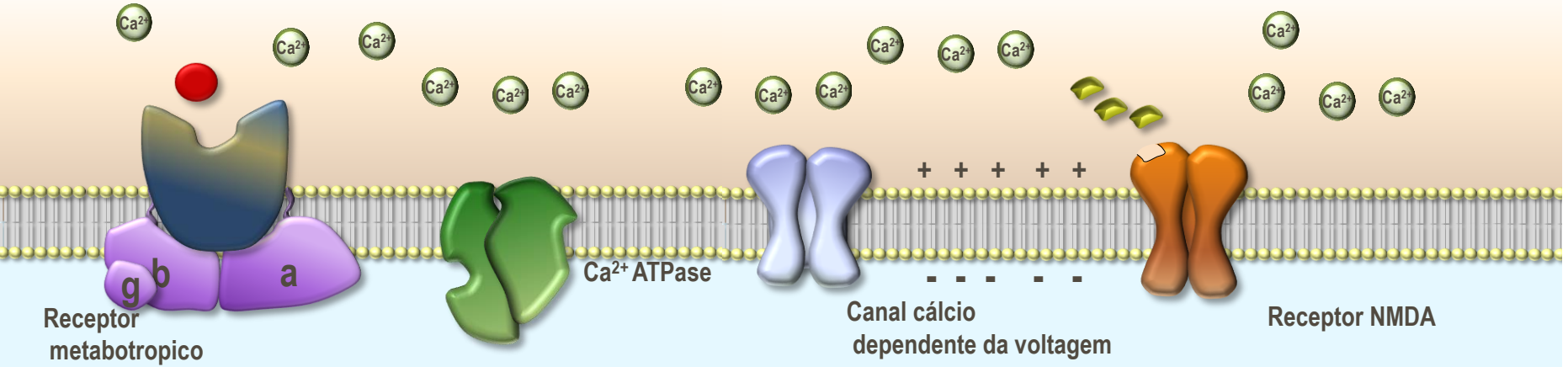
Norepinefrina



Norepinefrina

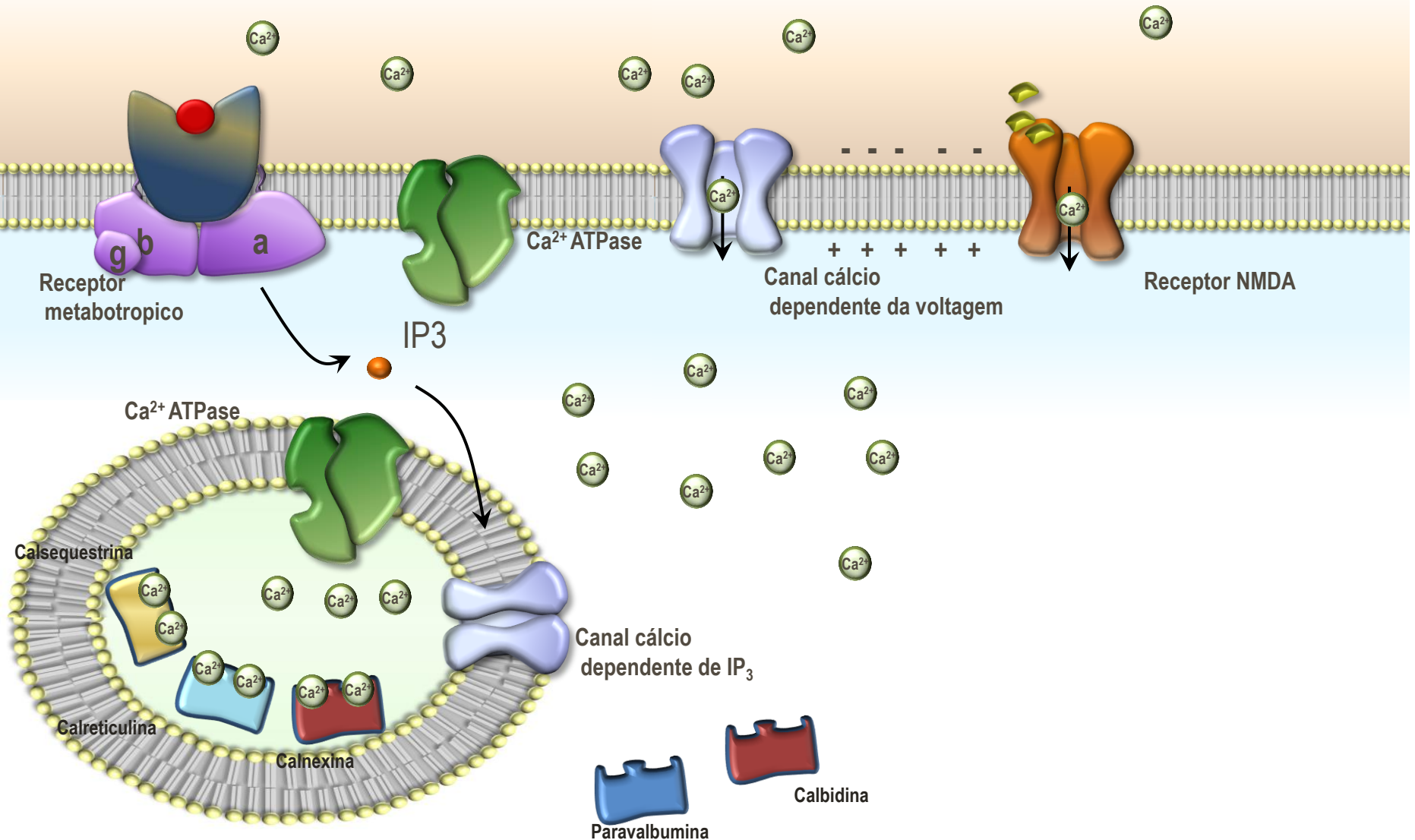


Sinalização do Cálcio

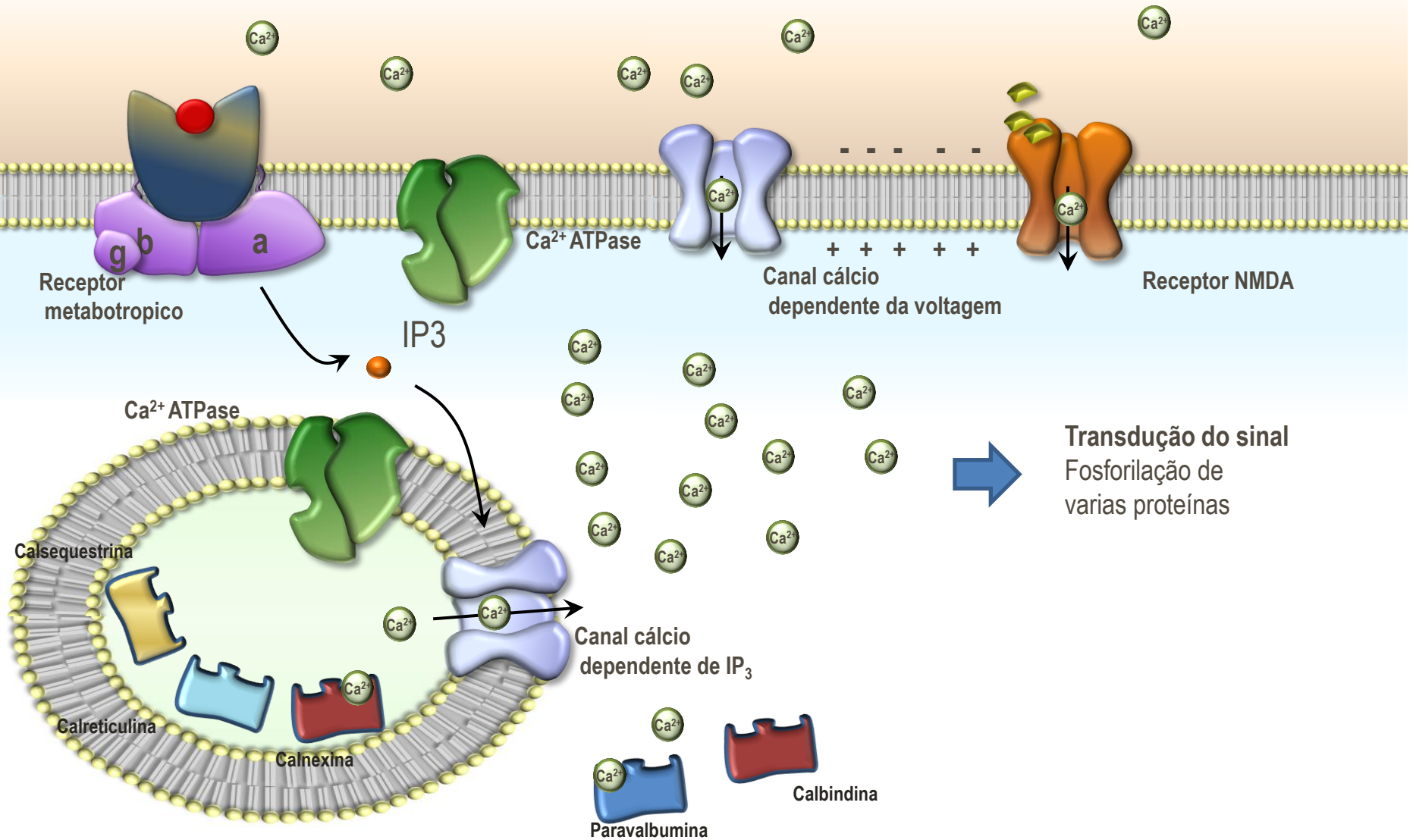


O cálcio é um importante sinalizador intracelular.

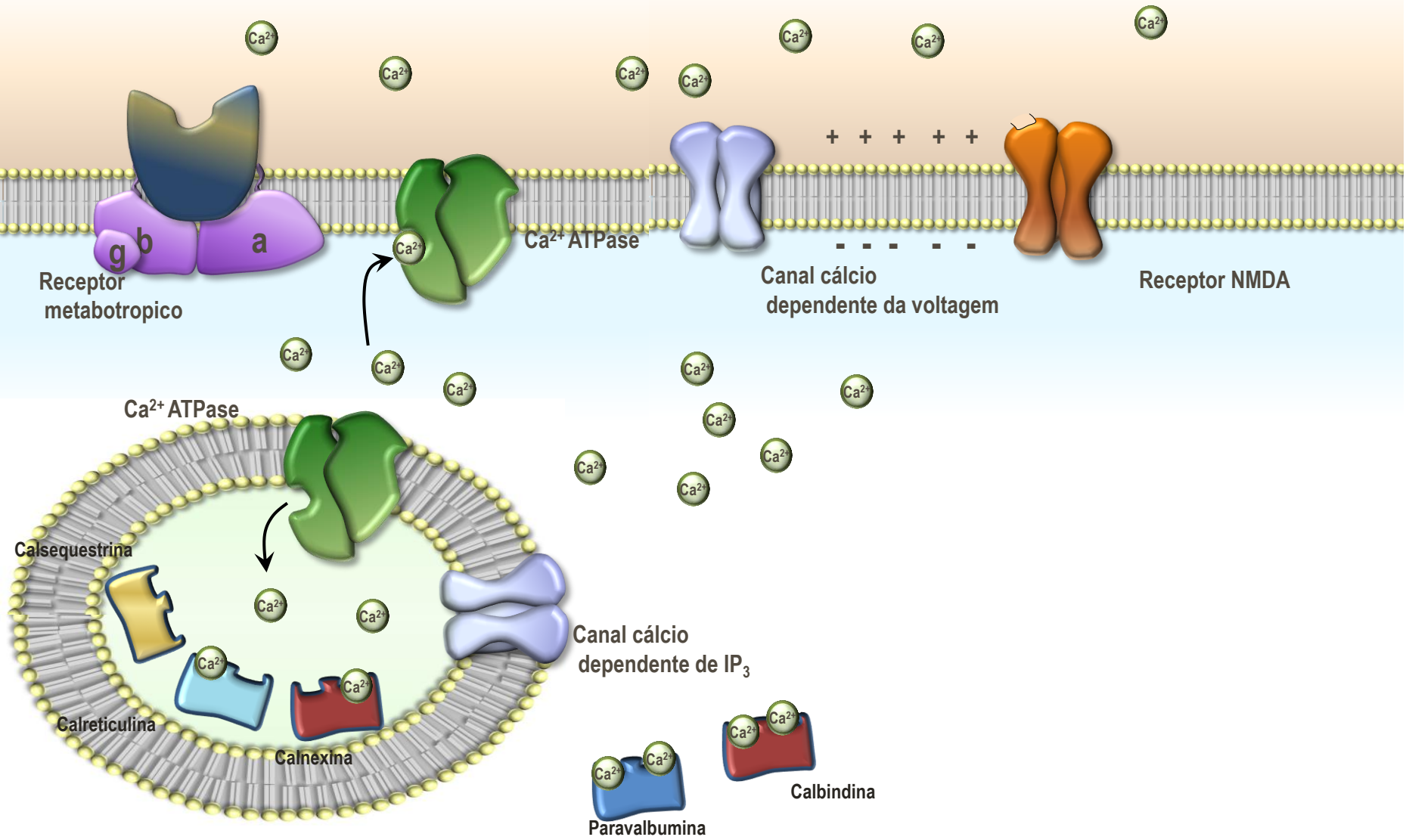
Sinalização do Cálcio



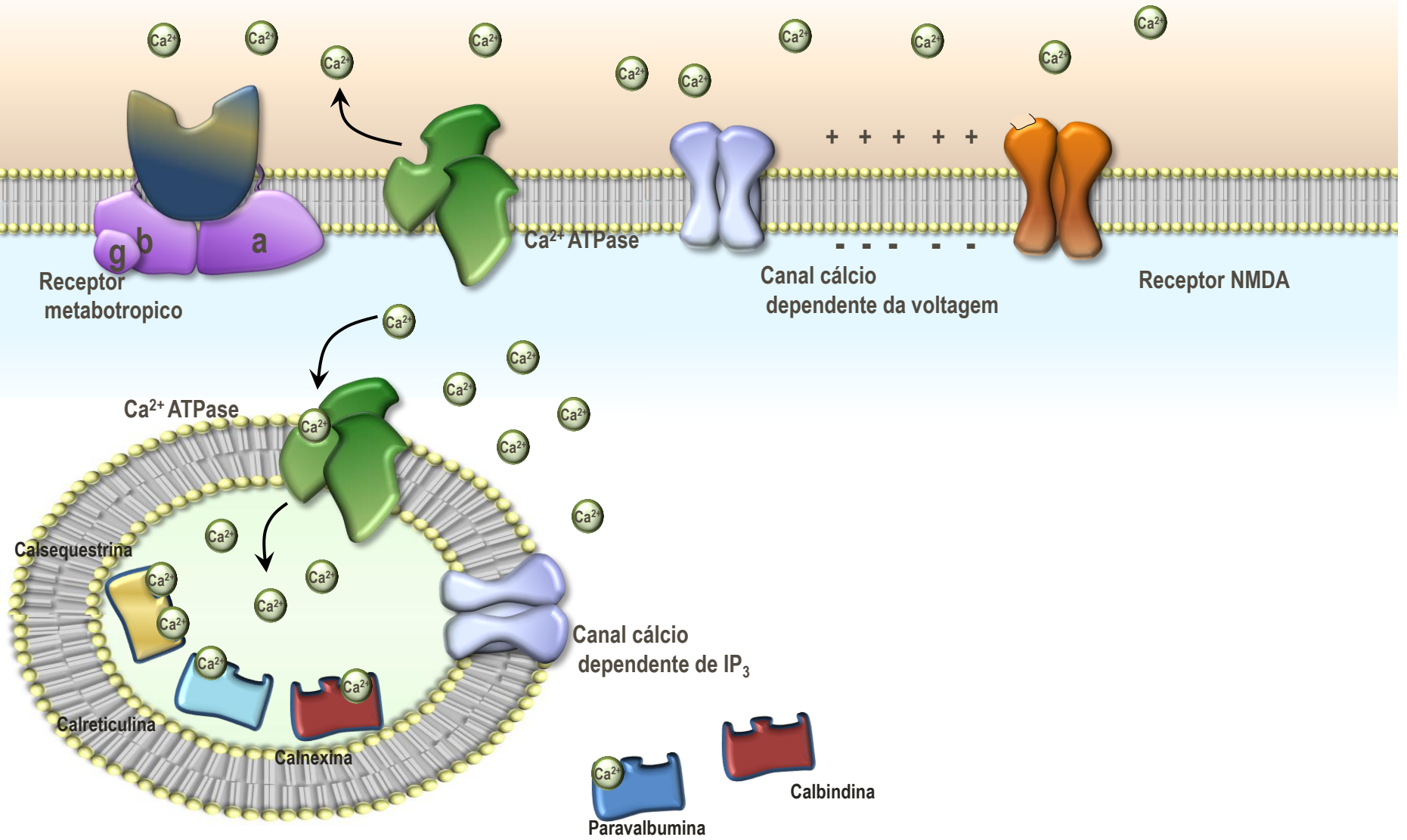
Sinalização do Cálcio



Sinalização do Cálcio



Sinalização do Cálcio



Sinalização do Cálcio

