

Aula de **Bioquímica I**

Tema:

Sinalização Celular e Hormônios

Prof. Dr. Júlio César Borges

Depto. de Química e Física Molecular – DQFM

Instituto de Química de São Carlos – IQSC

Universidade de São Paulo – USP

E-mail: borgesjc@iqsc.usp.br

Princípios da Sinalização Celular

ORGANISMOS UNICELULARES

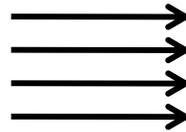
Células respondem a estímulos do meio: disponibilidade de oxigênio, nutrientes, etc

ORGANISMOS MULTICELULARES

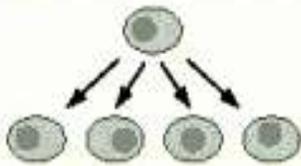
Células enviam sinais umas às outras células mediante centenas de tipos de moléculas extracelulares.

→ A partir da integração dos sinais, as células devem decidir o que fazer

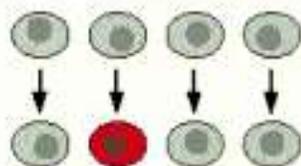
Diversos sinais simultâneos



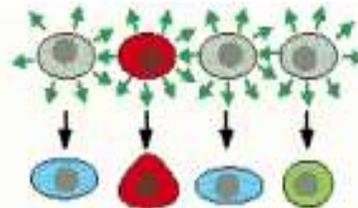
???



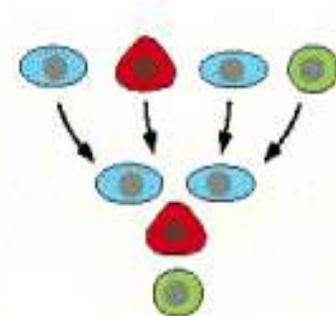
Proliferação celular



Especialização celular



Interação celular



Movimento celular

Princípios da Sinalização Celular

ORGANISMOS UNICELULARES

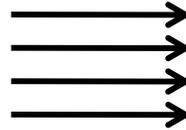
Células respondem a estímulos do meio: disponibilidade de oxigênio, nutrientes, etc

ORGANISMOS MULTICELULARES

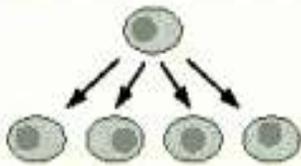
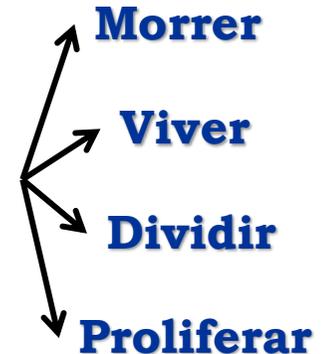
Células enviam sinais umas às outras células mediante centenas de tipos de moléculas extracelulares.

→ A partir da integração dos sinais, as células devem decidir o que fazer

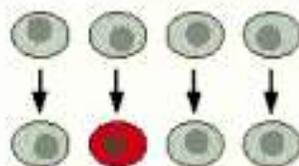
Diversos sinais simultâneos



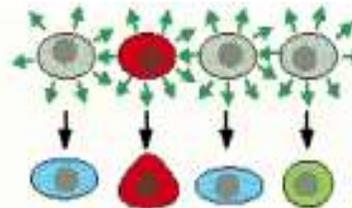
???



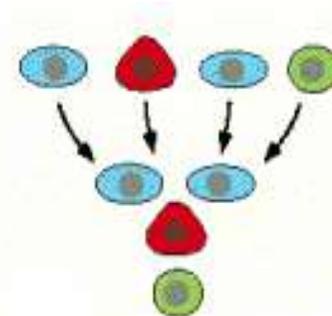
Proliferação celular



Especialização celular

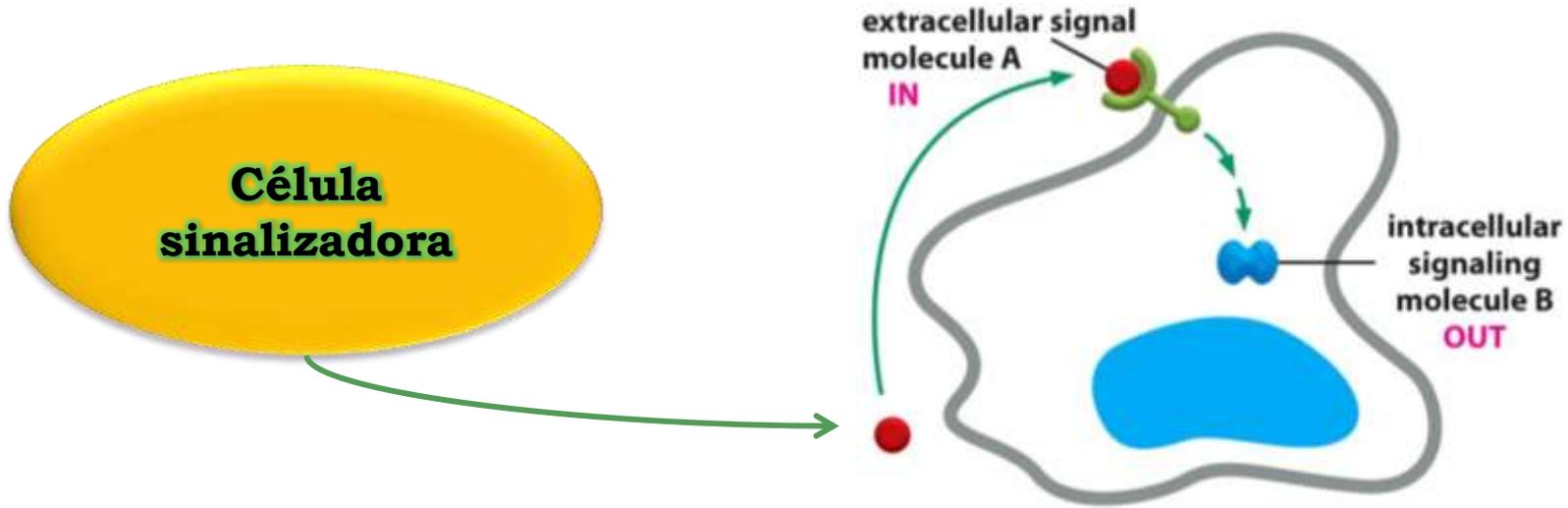


Interação celular



Movimento celular

Princípios da Sinalização Celular



→ As **células-alvo** possuem proteínas receptoras.

→ As **proteínas-receptoras** reconhecem o **1º Mensageiro** e respondem de forma específica.

→ **Alta especificidade e sensibilidade**

TRANSDUÇÃO DE SINAL

CÉLULAS
SINALIZADORAS

MOLÉCULA
SINAL: 1º
MENSAGEIRO

PROTEÍNAS
RECEPTORAS
(CÉLULAS ALVO)

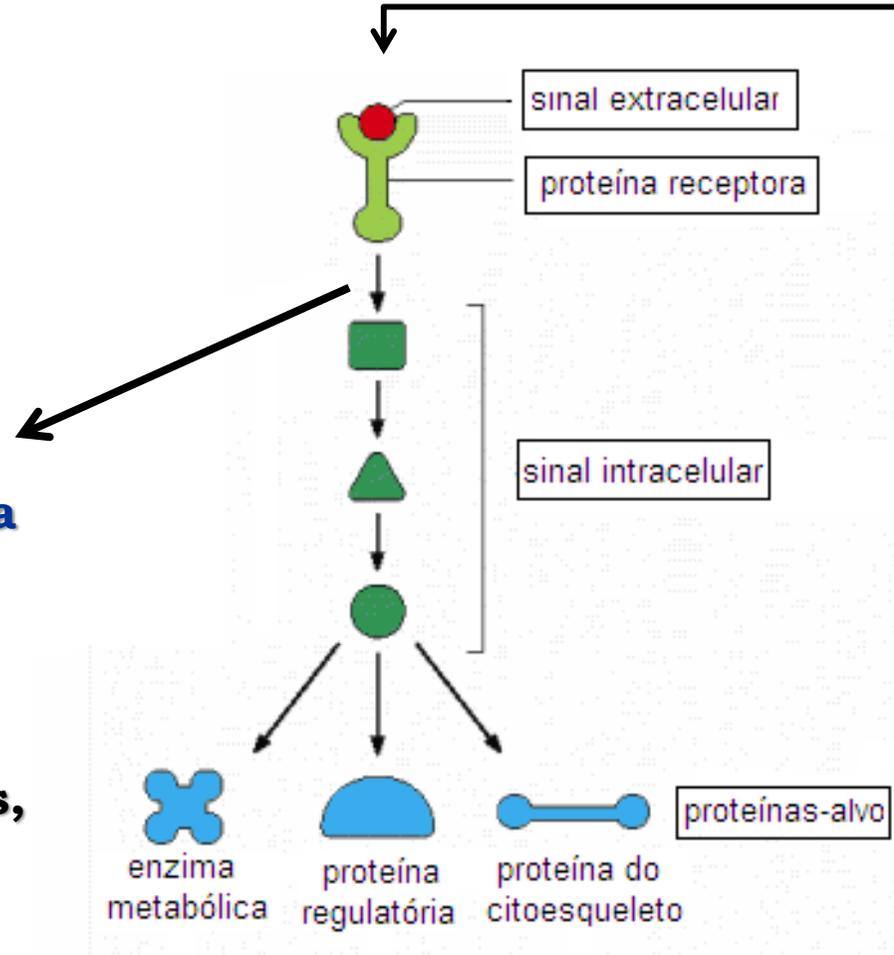
EMITE
SINAL

ALTERAÇÃO DO
COMPORTAMENTO
CELULAR

Princípios da sinalização celular

Transdução de sinal

Maneira pela qual a célula recebe um determinado tipo de sinalização e o transmite para diversas vias, que poderão ser novamente transformadas, até chegar a função efetora – **Dividir, proliferar, morrer**



1º mensageiro

- Proteínas
- Peptídeos
- Aminoácidos
- Nucleotídeos
- Ácidos graxos
- Esteroides
- Gases

metabolismo alterado

expressão gênica alterada

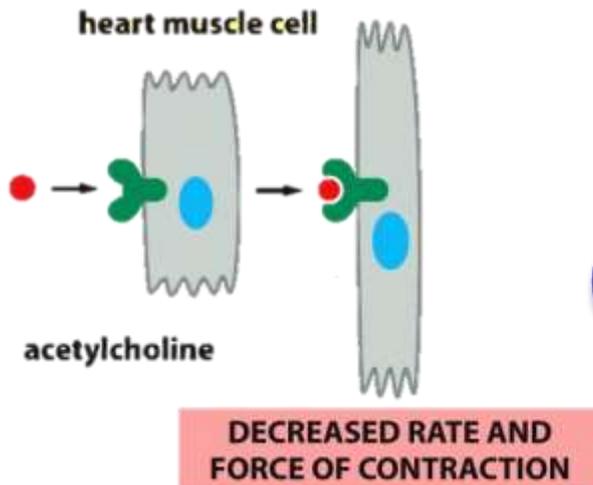
forma ou movimentos alterados

Transdução de sinal

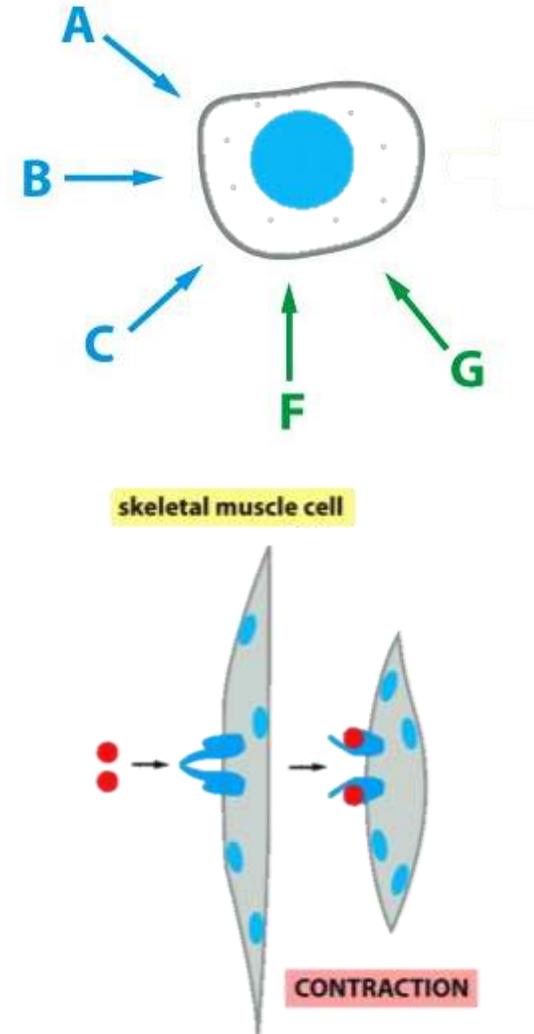
Uma dada célula responde a um conjunto limitado de sinais
- Depende de seu próprio conjunto de moléculas efetoras

→ Diferentes moléculas-sinais extracelulares alteram o comportamento da célula-alvo.

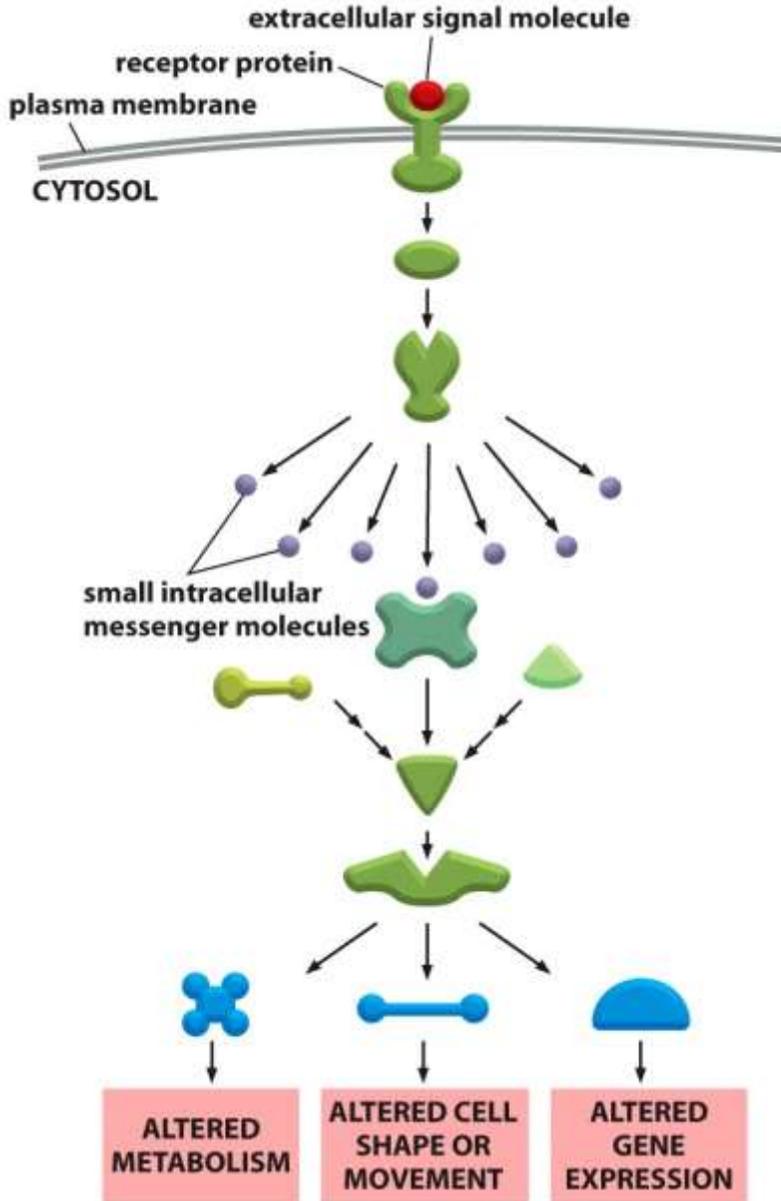
→ Células diferentes respondem de modo diferente ao mesmo tipo de sinal.



A informação transmitida pelo sinal depende de como a célula-alvo recebe e interpreta o sinal.



Integração da sinalização Intracelular



TRANSDUÇÃO INICIAL

TRANSMISSÃO

AMPLIFICAÇÃO

INTEGRAÇÃO

DISTRIBUIÇÃO

RESPOSTA CELULAR

Receptores celulares específicos

→ responsáveis em disparar processos celulares conforme a disponibilidade de moléculas executoras

- RESPOSTA DIFERENCIADA DEPENDENTE DO TIPO CELULAR

Sinalização Celular

Moléculas-sinal extracelulares: 1º Mensageiro → Receptores específicos

Leveduras – unicelulares – sinalização feita por poucos tipos de moléculas

Células de animais superiores – Centenas de diferentes tipos de moléculas

Maioria das moléculas é secretada por exocitose. Outras são liberadas por difusão através da membrana plasmática e outras ficam expostas ao meio extracelular, mas permanecem ligadas a superfície da célula sinalizadora (proteínas de membrana)

Emissão do sinal

Independente da natureza do sinal, a célula-alvo responde por meio de uma proteína específica: RECEPTOR.

→ Local onde a molécula sinalizadora se liga de forma específica iniciando uma resposta nas células- alvo.

→ Alta especificidade

→ Proteínas modulares

→ Múltiplas isoformas tecido-específicas

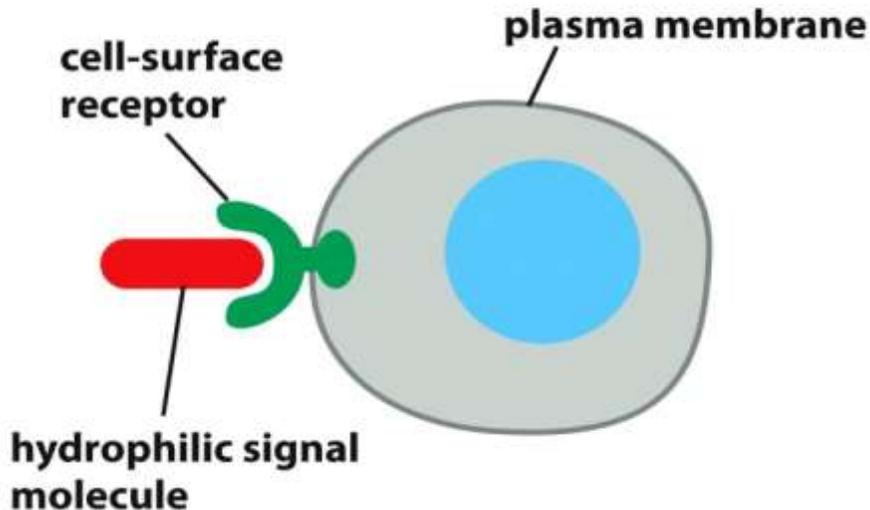
→ Pontos de convergência/divergência de sinais

Sinalização Celular

Moléculas-sinal extracelulares → 1º Mensageiro → Características químicas
Influencia as características estruturais do RECEPTOR

Grandes e hidrofílicas

CELL-SURFACE RECEPTORS



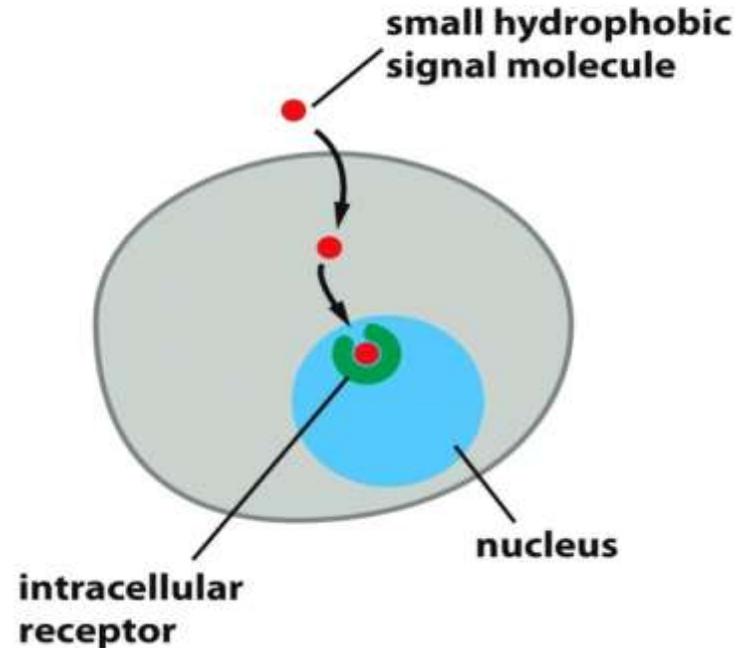
→ **Maior parte dos receptores**

→ **Proteínas transmembrana que ao se**

ligarem a molécula sinalizadora são ativados e geram uma cascata de sinais intracelulares alterando o comportamento da célula.

Pequenas e hidrofóbicas

INTRACELLULAR RECEPTORS



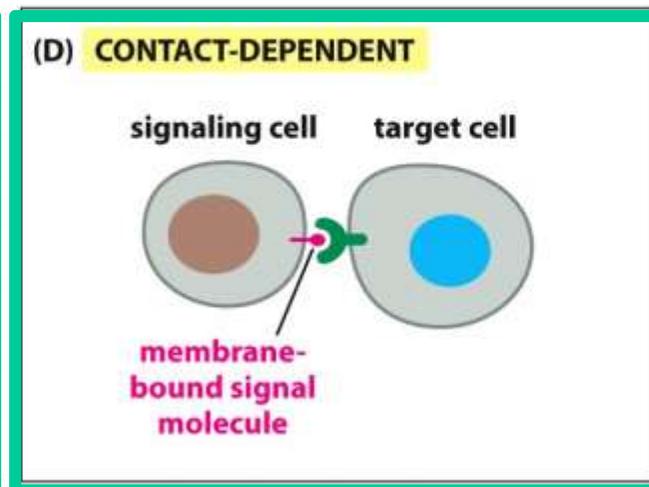
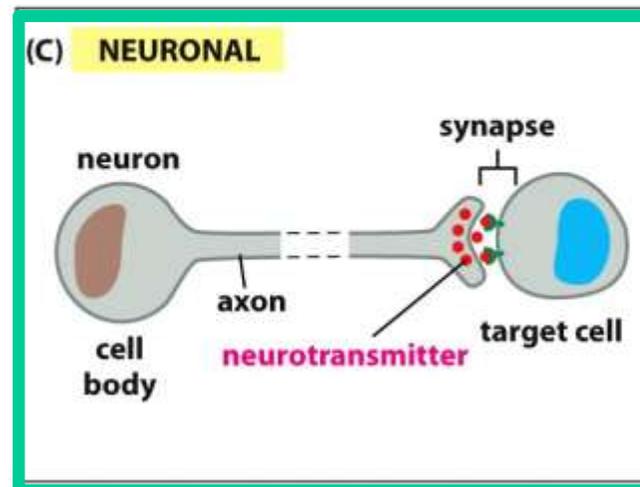
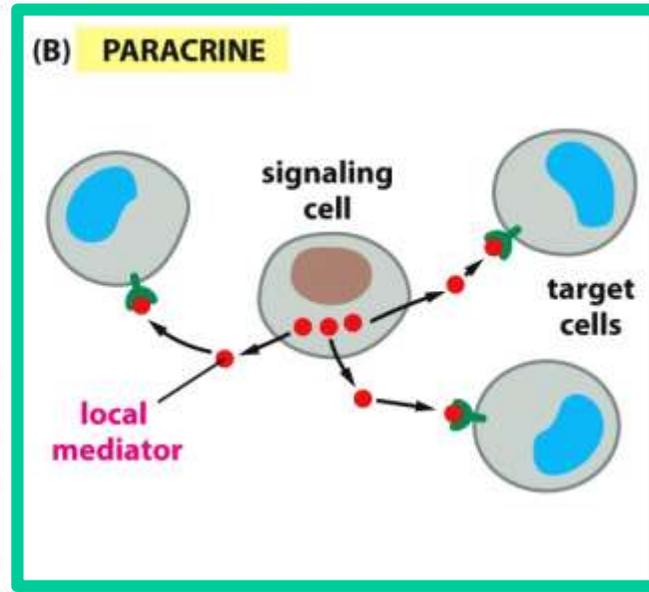
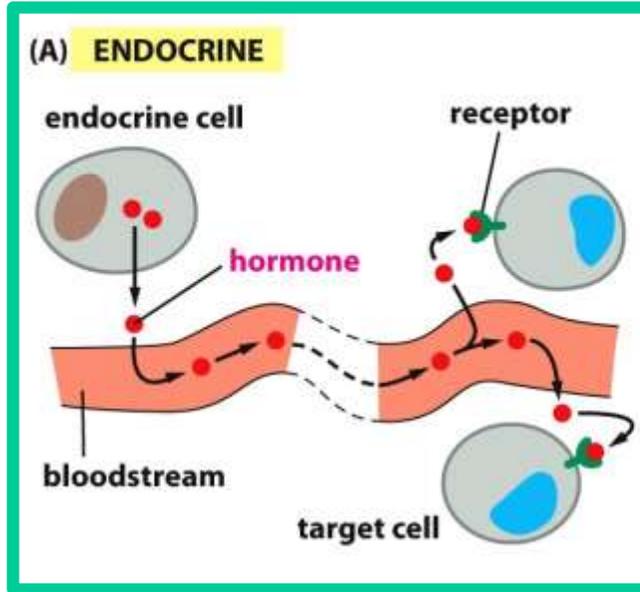
→ **Ligante tem que penetrar na célula-alvo para ativação**

→ **Ativa receptores citoplasmáticos e/ou nucleares**

Tipos de Sinalização Extracelular

→ **Endócrinos: liberados no plasma** → ação a “longa distância”

→ **Neuronais** → ação mediada por neurotransmissor



→ **Autócrinos: liberados no espaço extracelular** → ação na mesma célula que os libera

→ **Parácrinos: liberados no espaço extracelular** → ação local em outras células

Hormônios: 1º mensageiro

Conjunto de moléculas responsáveis pela manutenção e coordenação das funções em um organismo complexo.

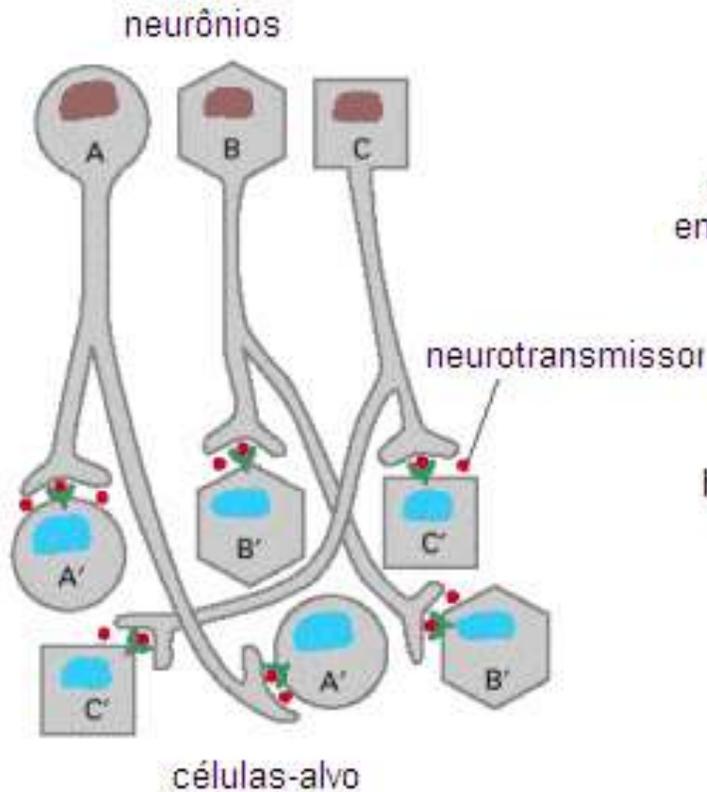
Messageiros químicos secretados no plasma ou interstício celular para regular a atividade de outras células ou tecidos do organismo.

Função	Tecido/célula/sistema alvo
Pressão arterial	sistema vascular
Volume sanguíneo	sistema vascular e rins
Balanço eletrolítico	sistema vascular e rins
Embriogênese	embriões
Diferenciação sexual	órgãos sexuais e organismo
Desenvolvimento e reprodução	órgãos sexuais e organismo
Fome	cérebro
Comportamento alimentar	cérebro e sistema digestivo
Digestão	cérebro e sistema digestivo
Distribuição de combustíveis	fígado

Sinalização de longa distância

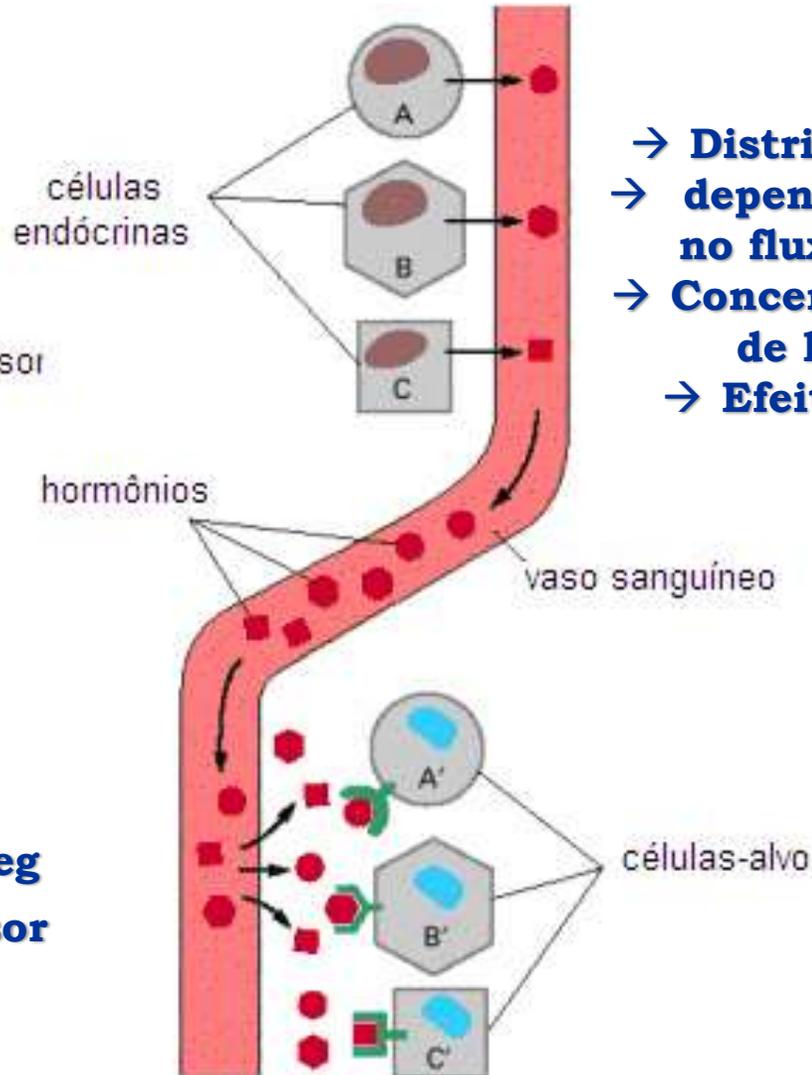
Liberação do 1º mensageiro: Tipos de sinalização a longa distância

Sinalização neuronal



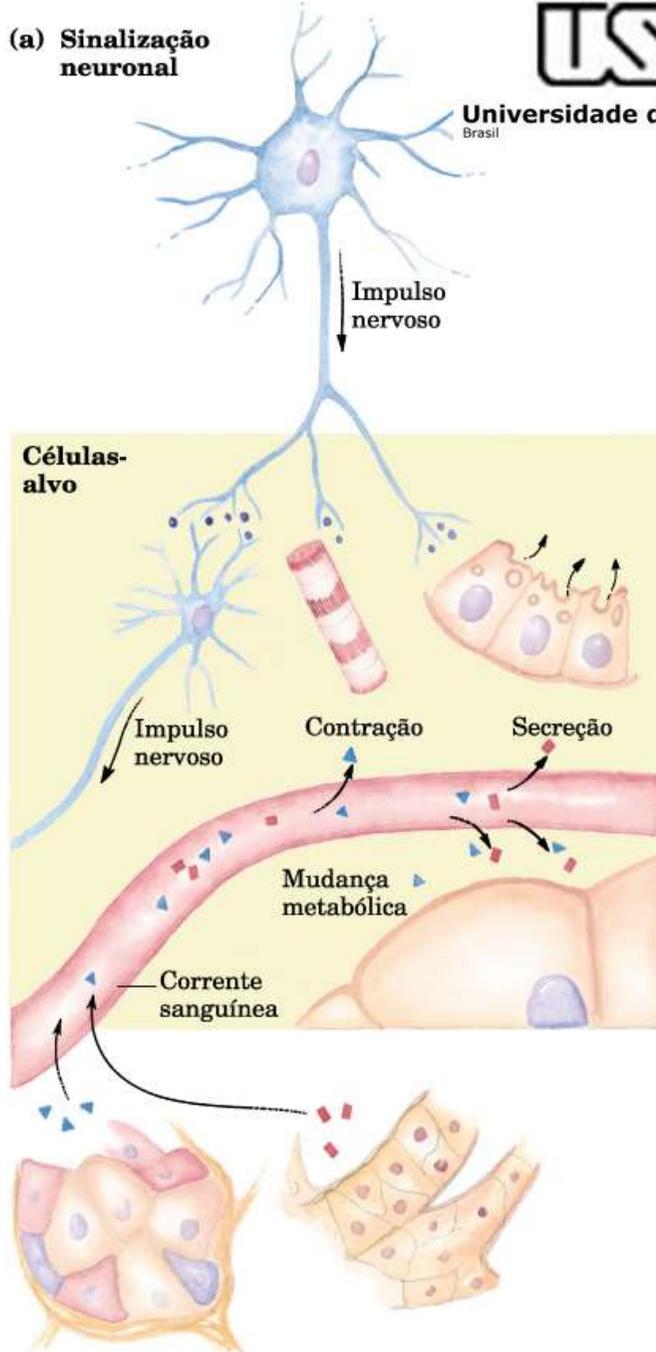
- Distribuição muito rápida – 100 m/seg
- Concentração alta do neurotransmissor
- Efeito localizado
- Maior precisão e rapidez

Sinalização Endócrina



- Distribuição lenta
- depende da difusão no fluxo sanguíneo
- Concentração baixa de hormônios
- Efeito disperso

(a) Sinalização neuronal



(b) Sinalização endócrina

Vias de Sinalização Intracelular

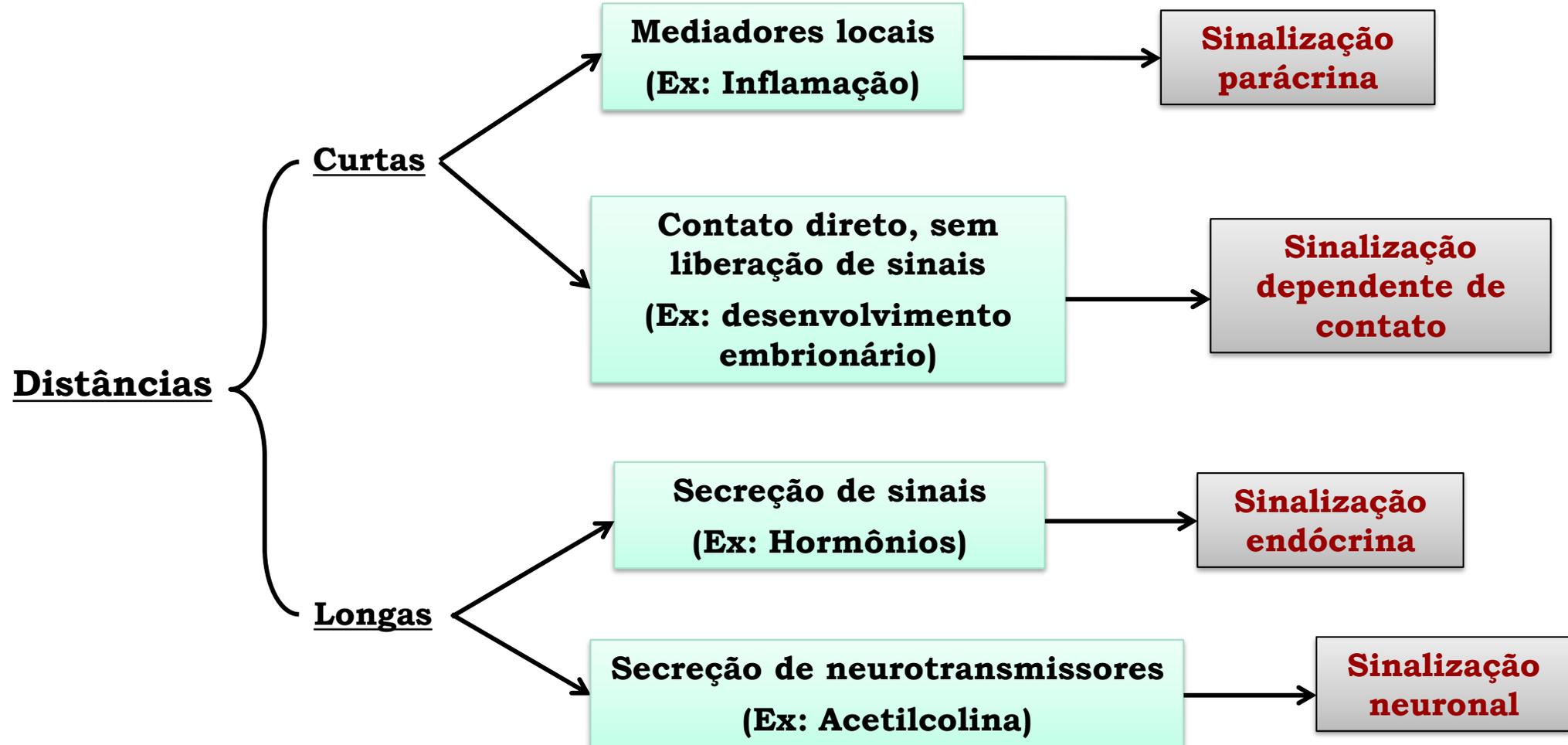
Hormônios

Sistema neuroendócrino

FIGURA 23-1 Sinalização pelo sistema neuroendócrino. (a) Na sinalização neuronal, sinais elétricos (impulsos nervosos) se originam no corpo celular de um neurônio e se propagam muito rapidamente por longas distâncias até a extremidade do axônio, onde os neurotransmissores são liberados e se difundem para a célula-alvo. A célula-alvo (outro neurônio, um miócito ou uma célula secretora) está a uma distância de apenas uma fração de micrômetro ou poucos micrômetros do local de liberação do neurotransmissor. (b) No sistema endócrino, os hormônios são secretados para a corrente sanguínea, que os transporta pelo corpo até os tecidos-alvo, que podem estar a uma distância de um metro ou mais da célula secretora. Tanto os neurotransmissores quanto os hormônios interagem com receptores específicos na superfície ou no interior de suas células-alvo, desencadeando as respostas.

Tipos de Sinalização Extracelular

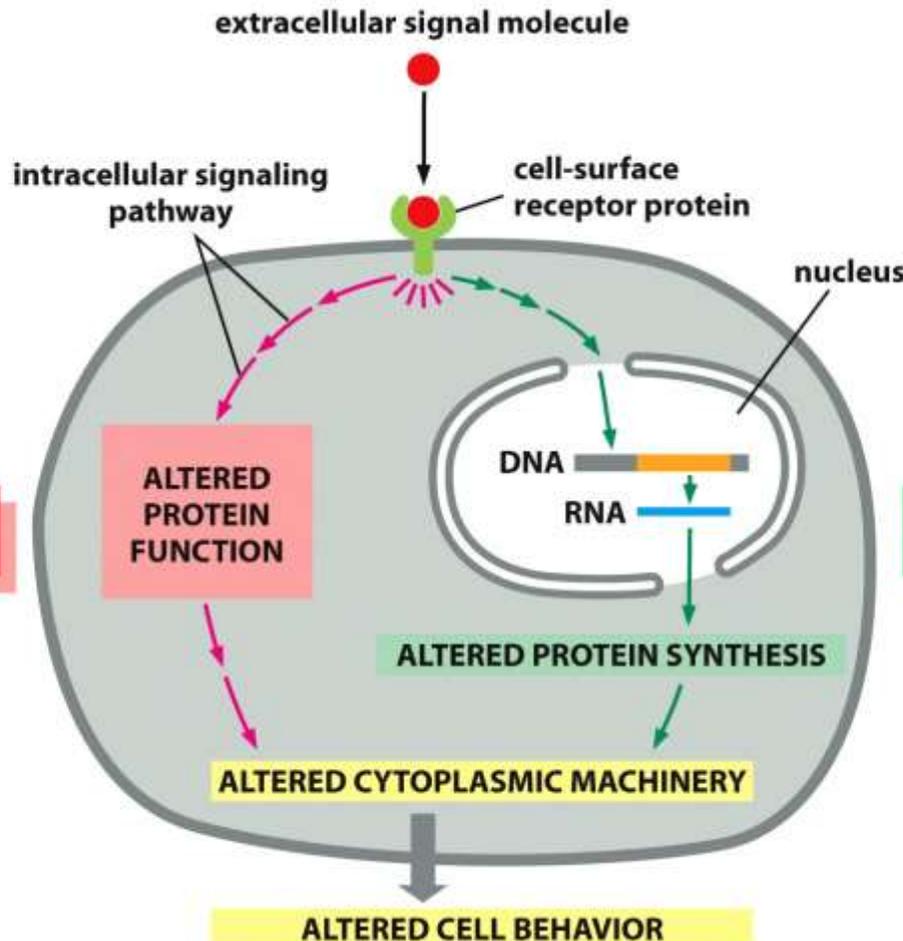
→ A transmissão dos sinais em relação a distância



Transdução de sinais

A resposta celular a um sinal pode ser rápida ou lenta

A Especificidade da ação depende da interação do 1º mensageiro com receptores celulares



1) Liberação de 2º mensageiro no citoplasma → modificações covalente reversíveis de proteínas alvo

- Ativação/inativação de enzimas efetoras

2) Abertura de canais

- Efeito direto

3) Modulação da expressão gênica

- Pode ser ação decorrente da integração conjunta com 2º mensageiro ou receptores nucleares

Sistemas de amplificação de sinal

As vantagens do uso de 2º mensageiros

→ Efeito “Cascata de sinalização”

1) Amplificação de sinal

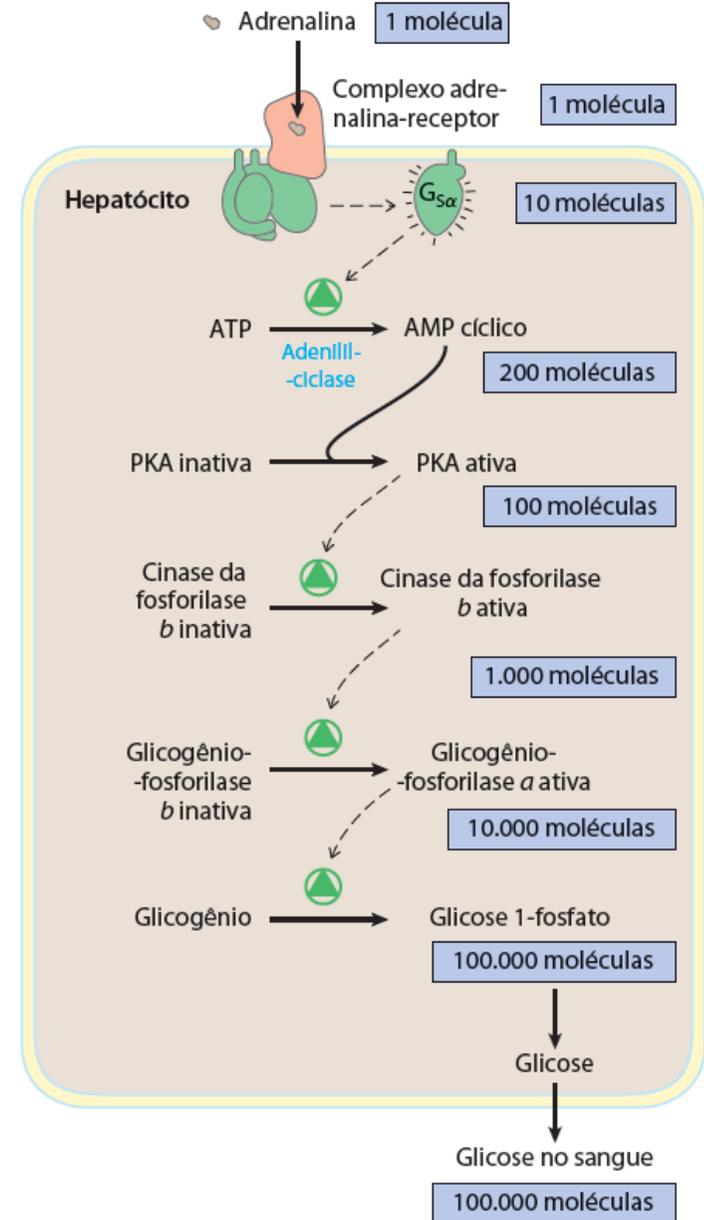
- Um pequeno sinal pode produzir amplas respostas celulares

2) Difusão do sinal por todos os compartimentos celulares

- Modulação de toda célula para a nova situação celular

3) Comunicação cruzada

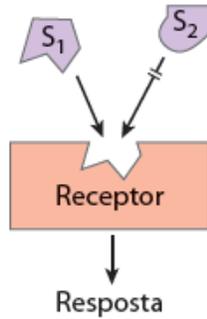
- Integração com outros sinais



Transdução de sinais: características gerais

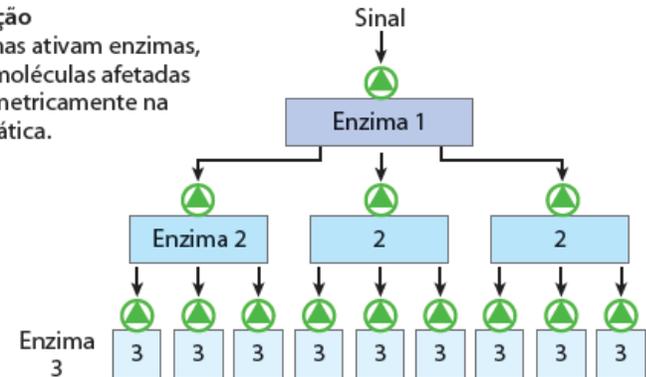
(a) Especificidade

A molécula sinalizadora se encaixa no sítio de ligação do receptor complementar; outros sinais não se encaixam.



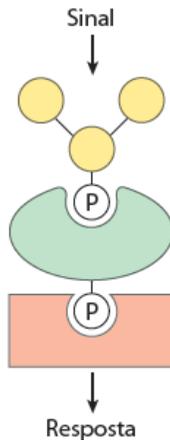
(b) Amplificação

Quando enzimas ativam enzimas, o número de moléculas afetadas aumenta geometricamente na cascata enzimática.



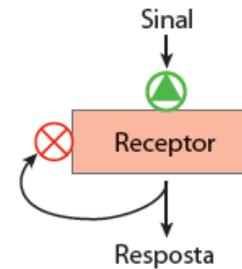
(c) Modularidade

Proteínas com afinidades multivalentes formam diversos complexos de sinalização a partir de partes intercambiáveis. A fosforilação fornece pontos de interação reversíveis.



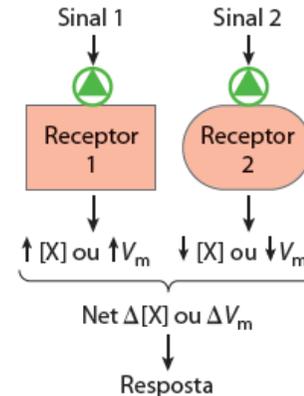
(d) Dessensibilização/Adaptação

A ativação do receptor dispara um circuito de retroalimentação que desliga o receptor ou o remove da superfície celular.



(e) Integração

Quando dois sinais apresentam efeitos opostos sobre uma característica metabólica, como, por exemplo, a concentração de um segundo mensageiro X ou o potencial de membrana V_m , a regulação é consequência da ativação integrada dos dois [de ambos] receptores.



Alguns sinais aos quais as células respondem

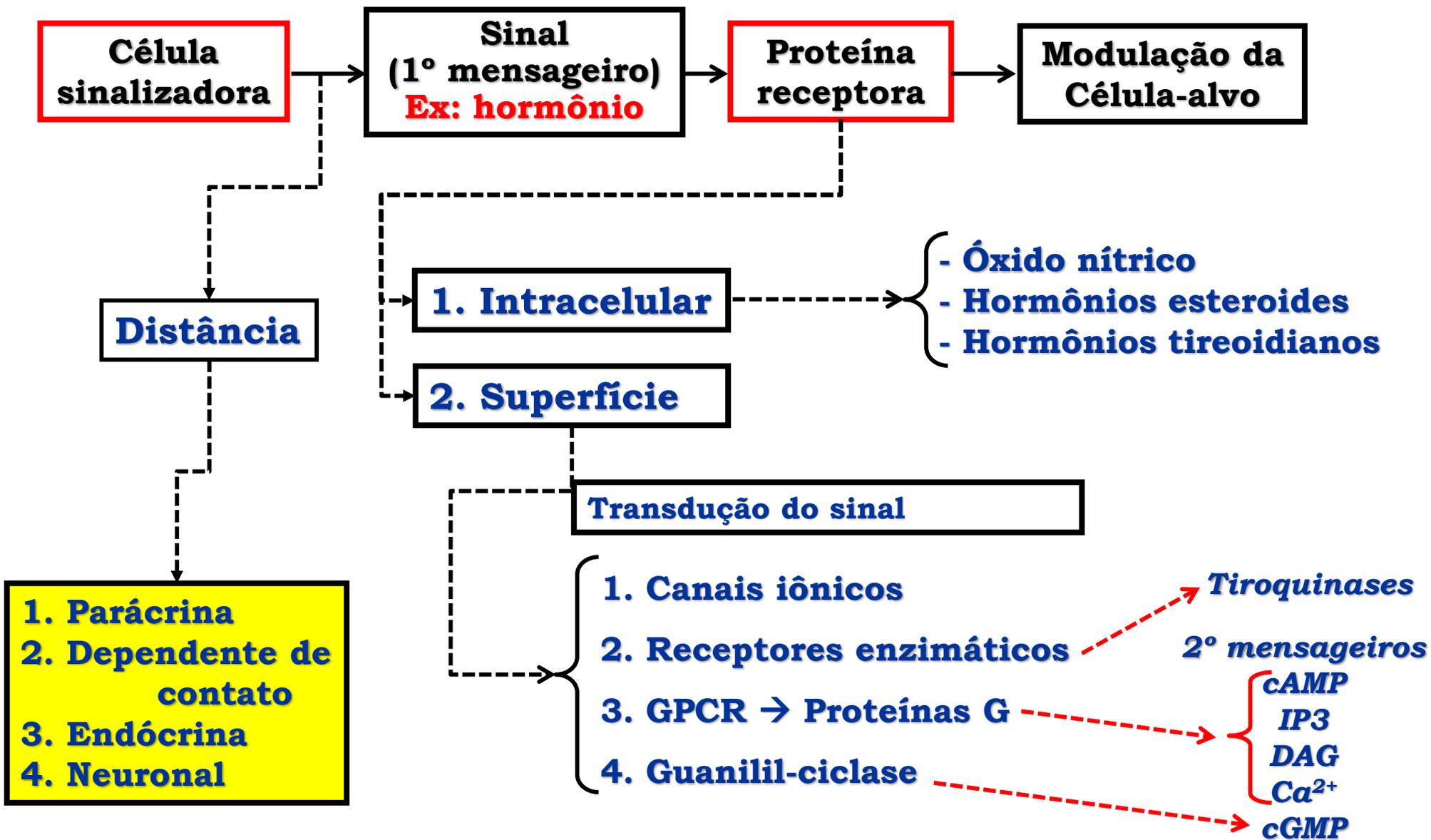
Antígenos	Luz
Glicoproteínas/ oligossacarídeos da superfície celular	Toque mecânico
Sinais de desenvolvimento	Microrganismos, insetos, patógenos
Componentes da matriz extracelular	Neurotransmissores
Fatores de crescimento	Nutrientes
Hormônios	Odores
Hipóxia	Feromônios
	Sabores

Alta conservação dos mecanismos de transdução de sinais biológicos

→ Tipos de sinais biológicos → milhares

→ Maquinaria de transdução conta com alguns tipos básicos de componentes proteínas

Resumindo



Hormônios

1^{os} Mensageiros

Tipos de hormônios

Type	Example	Synthetic path	Mode of action
Peptide	Insulin, glucagon	Proteolytic processing of prohormone	Plasma membrane receptors; second messengers
Catecholamine	Epinephrine	From tyrosine	
Eicosanoid	PGE ₁	From arachidonate (20:4 fatty acid)	
Steroid	Testosterone	From cholesterol	Nuclear receptors; transcriptional regulation
Vitamin D	1,25-Dihydroxycholecalciferol	From cholesterol	
Retinoid	Retinoic acid	From vitamin A	
Thyroid	Triiodothyronine (T ₃)	From Tyr in thyroglobulin	Cytosolic receptor (guanylate cyclase) and second messenger (cGMP)
Nitric oxide	Nitric oxide	From arginine + O ₂	

Hormônios

Tipos de hormônios

TABLE 16-1 SOME EXAMPLES OF SIGNAL MOLECULES

SIGNAL MOLECULE	SITE OF ORIGIN	CHEMICAL NATURE	SOME ACTIONS
Hormones			
Adrenaline (epinephrine)	adrenal gland	derivative of the amino acid tyrosine	increases blood pressure, heart rate, and metabolism
Cortisol	adrenal gland	steroid (derivative of cholesterol)	affects metabolism of proteins, carbohydrates, and lipids in most tissues
Estradiol	ovary	steroid (derivative of cholesterol)	induces and maintains secondary female sexual characteristics
Glucagon	α cells of pancreas	peptide	stimulates glucose synthesis, glycogen breakdown, and lipid breakdown, e.g., in liver and fat cells
Insulin	β cells of pancreas	protein	stimulates glucose uptake, protein synthesis, and lipid synthesis, e.g., in liver cells
Testosterone	testis	steroid (derivative of cholesterol)	induces and maintains secondary male sexual characteristics
Thyroid hormone (thyroxine)	thyroid gland	derivative of the amino acid tyrosine	stimulates metabolism of many cell types

Hormônios

Tipos de hormônios: continuação

TABLE 16-1 SOME EXAMPLES OF SIGNAL MOLECULES

SIGNAL MOLECULE	SITE OF ORIGIN	CHEMICAL NATURE	SOME ACTIONS
Local Mediators			
Epidermal growth factor (EGF)	various cells	protein	stimulates epidermal and many other cell types to proliferate
Platelet-derived growth factor (PDGF)	various cells, including blood platelets	protein	stimulates many cell types to proliferate
Nerve growth factor (NGF)	various innervated tissues	protein	promotes survival of certain classes of neurons; promotes growth of their axons
Transforming growth factor- β (TGF- β)	many cell types	protein	inhibits cell proliferation; stimulates extracellular matrix production
Histamine	mast cells	derivative of the amino acid histidine	causes blood vessels to dilate and become leaky, helping to cause inflammation
Nitric oxide (NO)	nerve cells; endothelial cells lining blood vessels	dissolved gas	causes smooth muscle cells to relax; regulates nerve cell activity
Neurotransmitters			
Acetylcholine	nerve terminals	derivative of choline	excitatory neurotransmitter at many nerve-muscle synapses and in central nervous system
γ -Aminobutyric acid (GABA)	nerve terminals	derivative of the amino acid glutamic acid	inhibitory neurotransmitter in central nervous system
Contact-dependent Signal Molecules			
Delta	prospective neurons; various other developing cell types	transmembrane protein	inhibits neighboring cells from becoming specialized in same way as the signaling cell

Hormônios

Hormônios peptídicos

Ação dependente de receptores de membranas e segundos mensageiros

Ex: Insulina e glucagon: metabolismo de carboidratos

Angiotensina II e bradicinina: pressão e volume sanguíneo

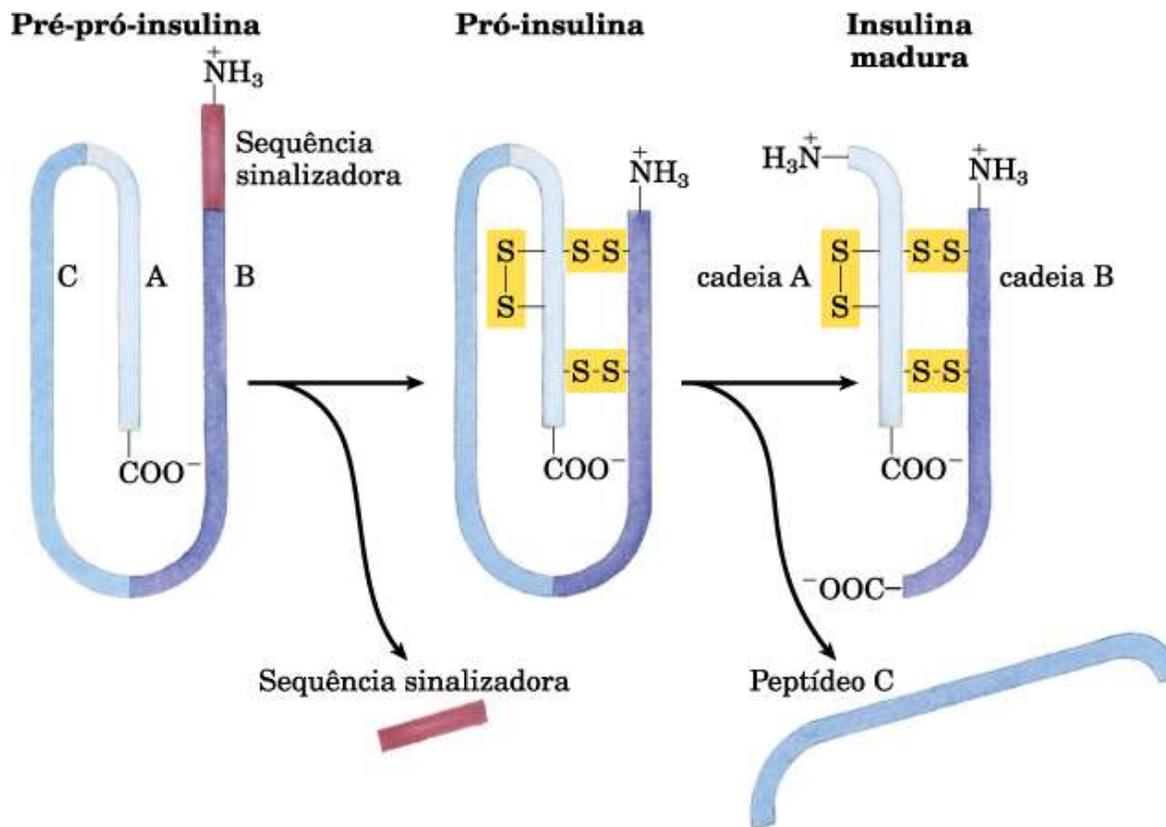


FIGURA 23-5 Insulina. A insulina madura é formada por processamento proteolítico de seu precursor mais longo, a pré-pró-insulina. A remoção de um segmento de 23 aminoácidos (a sequência sinalizadora) da extremidade aminoterminal da pré-pró-insulina e a formação de três ligações dissulfeto geram a pró-insulina. Uma proteólise adicional remove o peptídeo C da pró-insulina e produz a insulina madura, composta das cadeias A e B. A Figura 3-24 mostra a sequência de aminoácidos da insulina bovina.

Hormônios

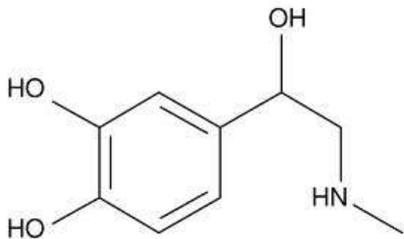
Hormônios catecolamínicos

Ação dependente de receptores de membranas e segundos mensageiros

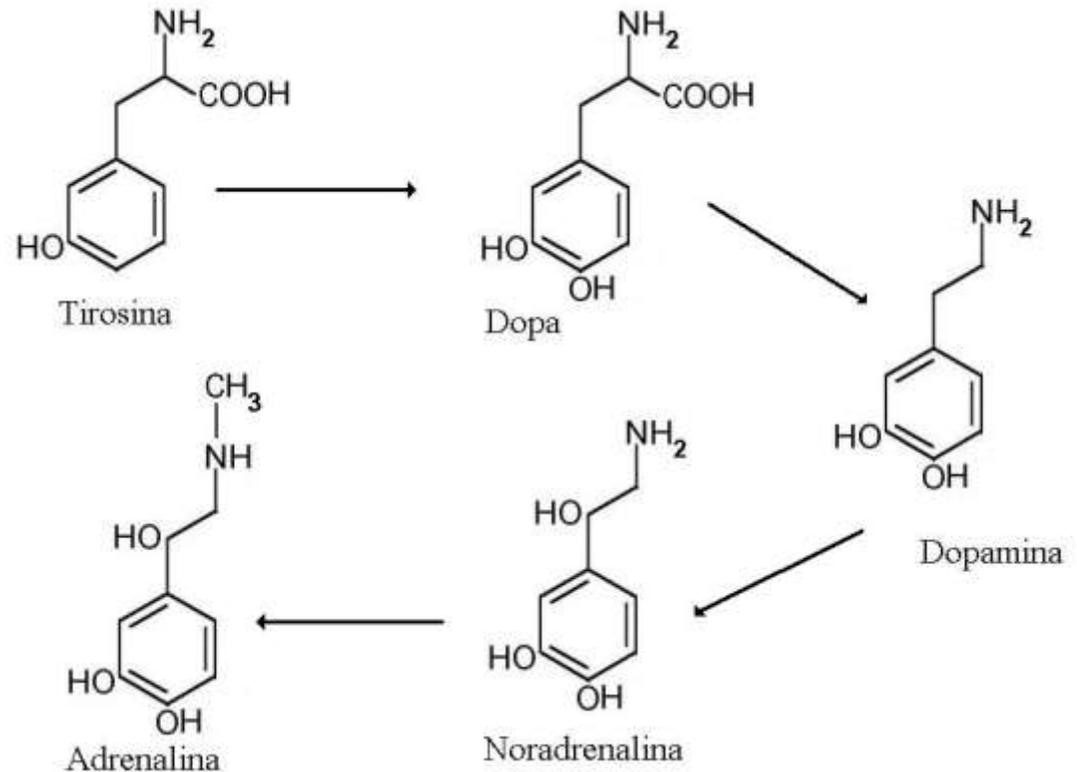
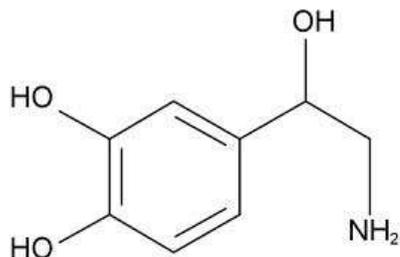
Produzidos na medula adrenal

Papel importante na neurotransmissão e metabolismo energético

Adrenalina/epinefrina



Noradrenalina/norepinefrina

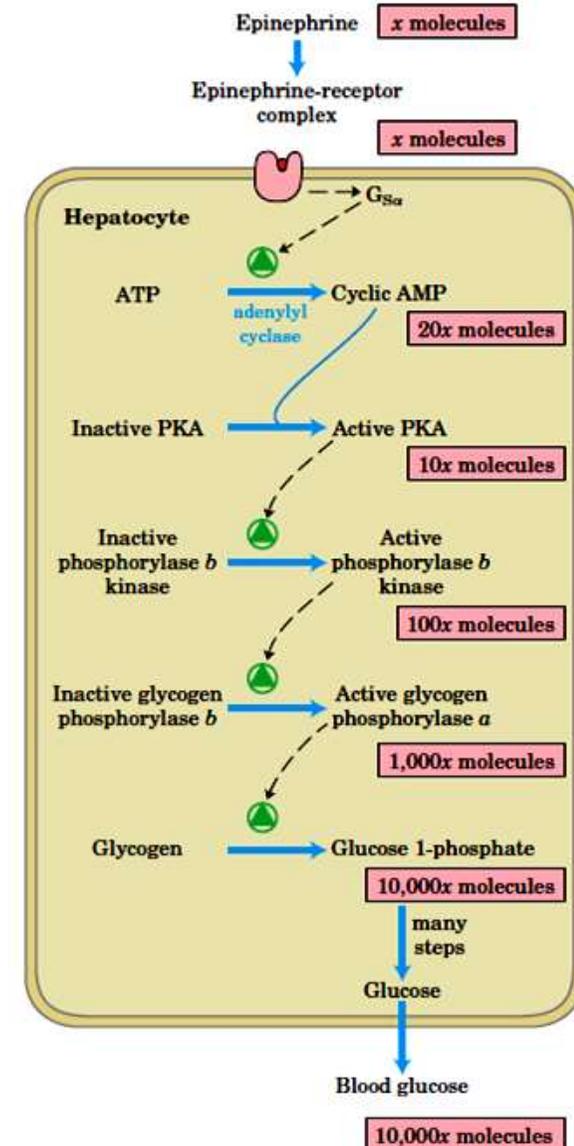
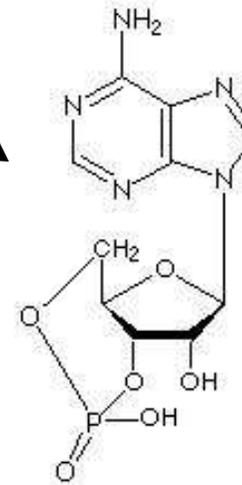
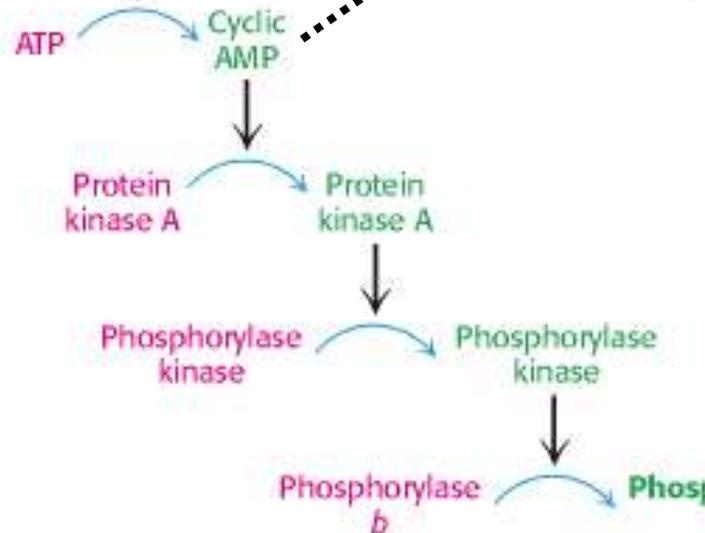
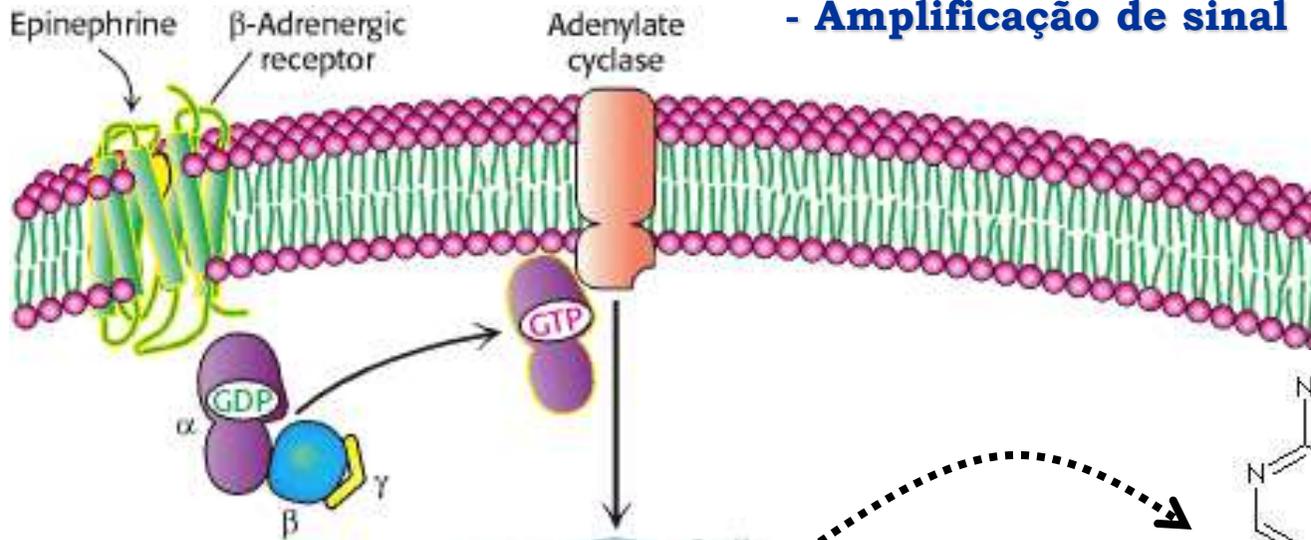


Hormônios

Os efeitos da Epinefrina e Glucagon no metabolismo do Glicogênio

- Cascatas de sinalização

- Amplificação de sinal

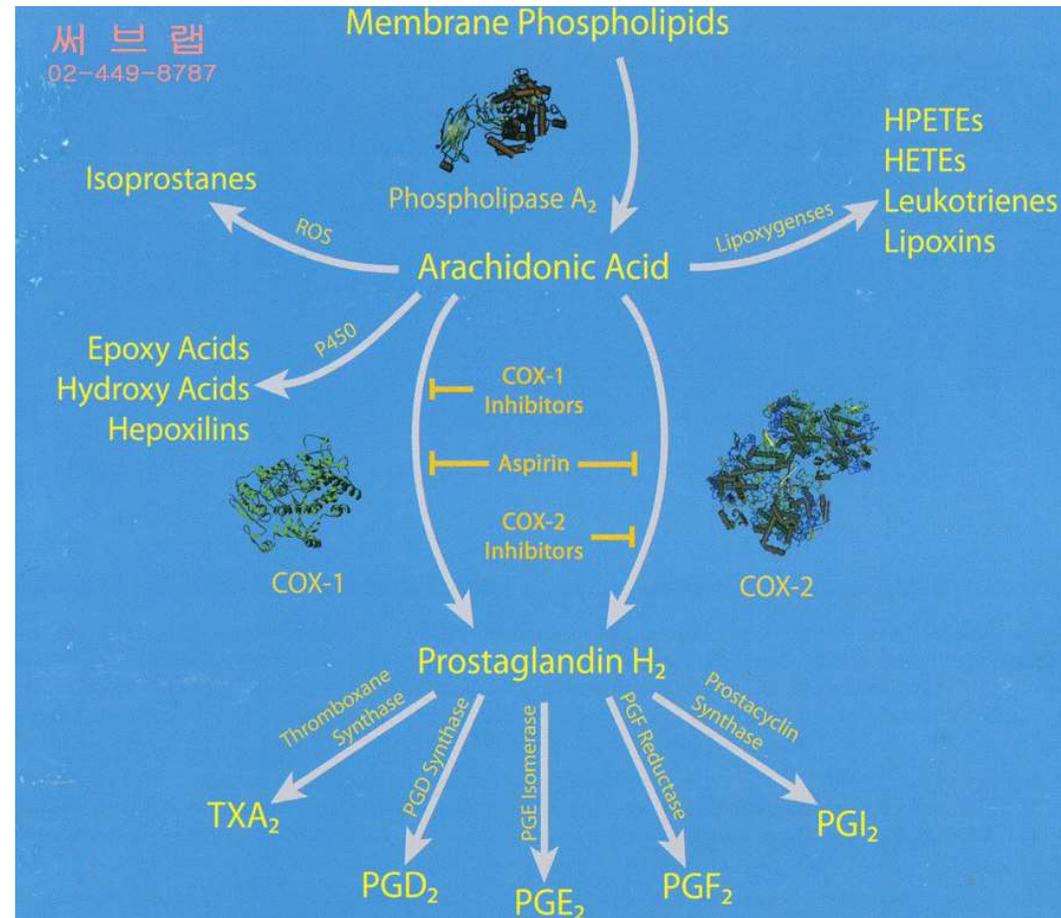
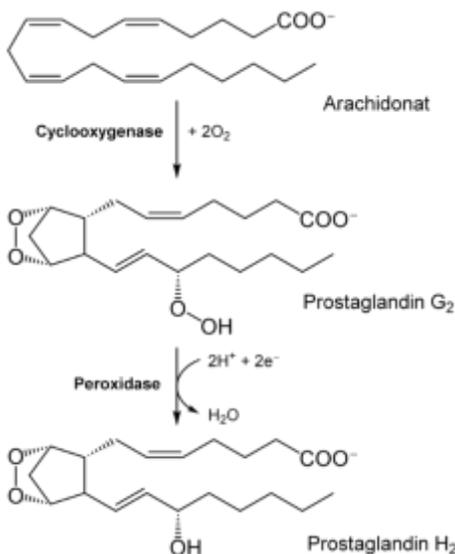
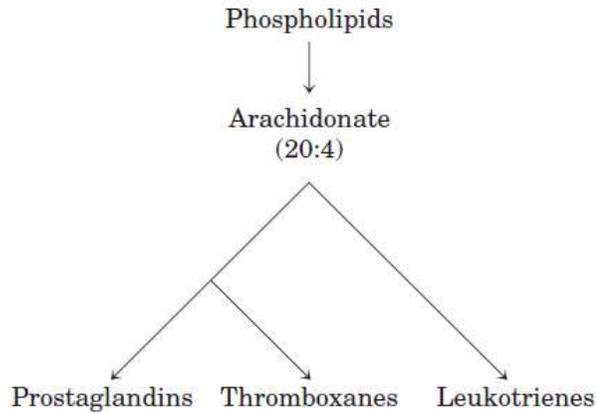


Hormônios

Hormônios eicosanoides

Ação dependente de receptores de membranas e segundos mensageiros

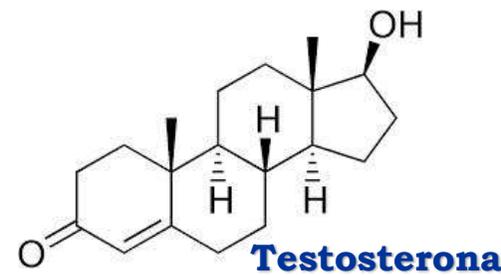
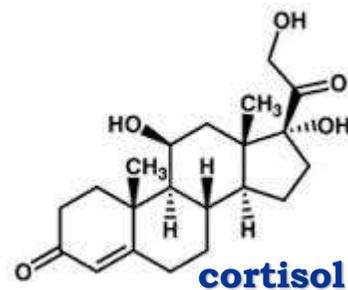
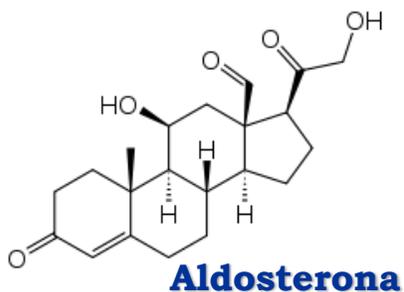
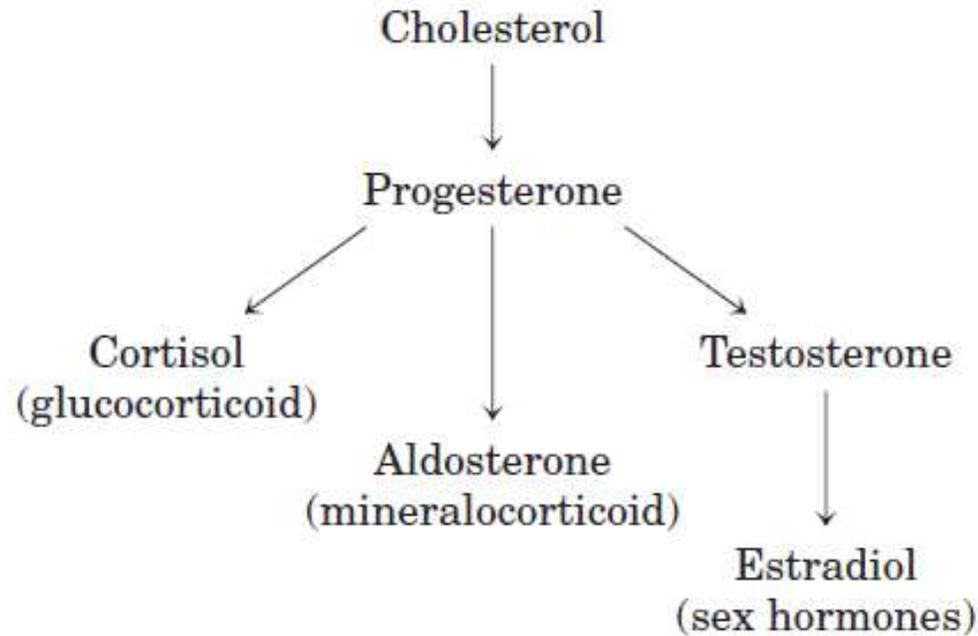
- mediadores celulares locais → inflamação, febre, dor e agregação plaquetária



Hormônios

Hormônios esteróides

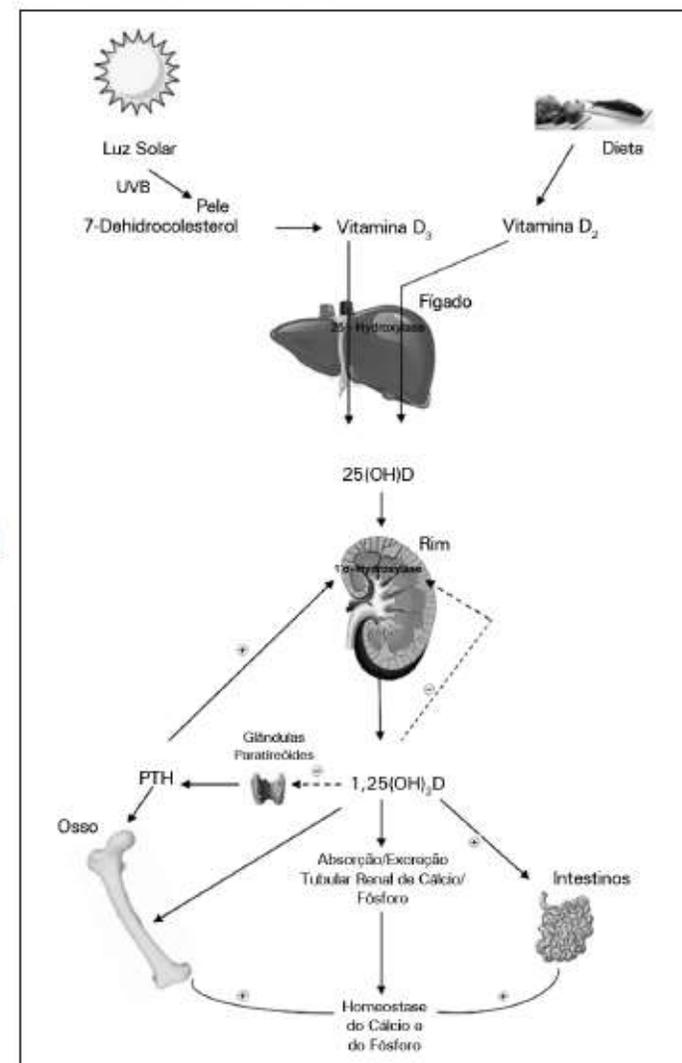
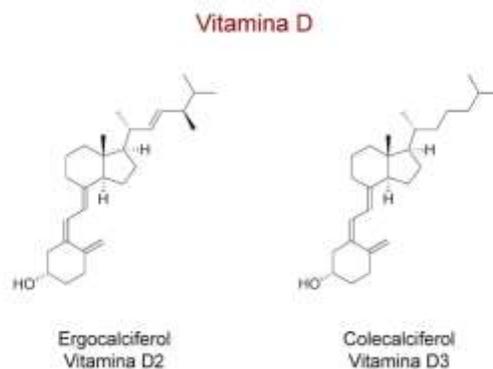
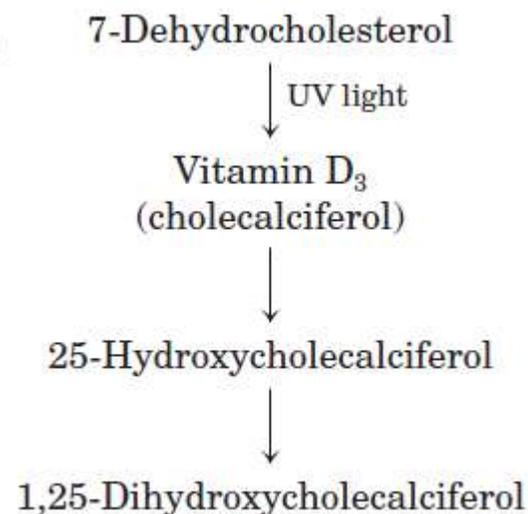
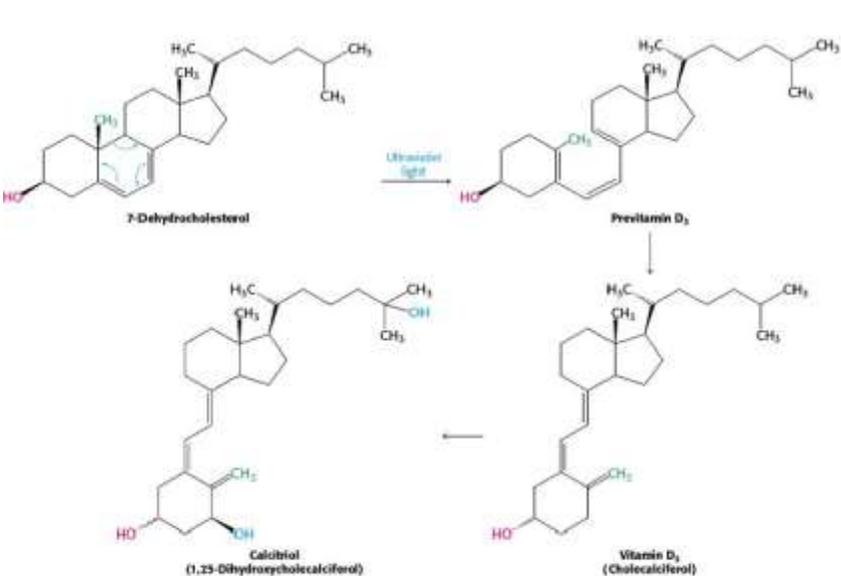
Ação dependente de receptores nucleares → modulação da expressão gênica



Hormônios

Hormônios vitamina D

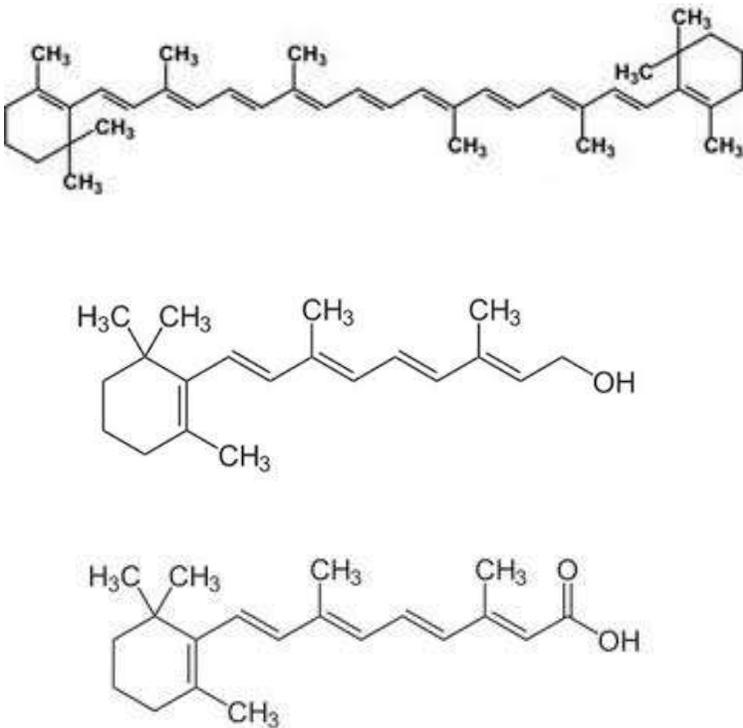
Ação dependente de receptores nucleares → modulação da expressão gênica



Hormônios

Hormônios Retinoides

Ação dependente de receptores nucleares → modulação da expressão gênica



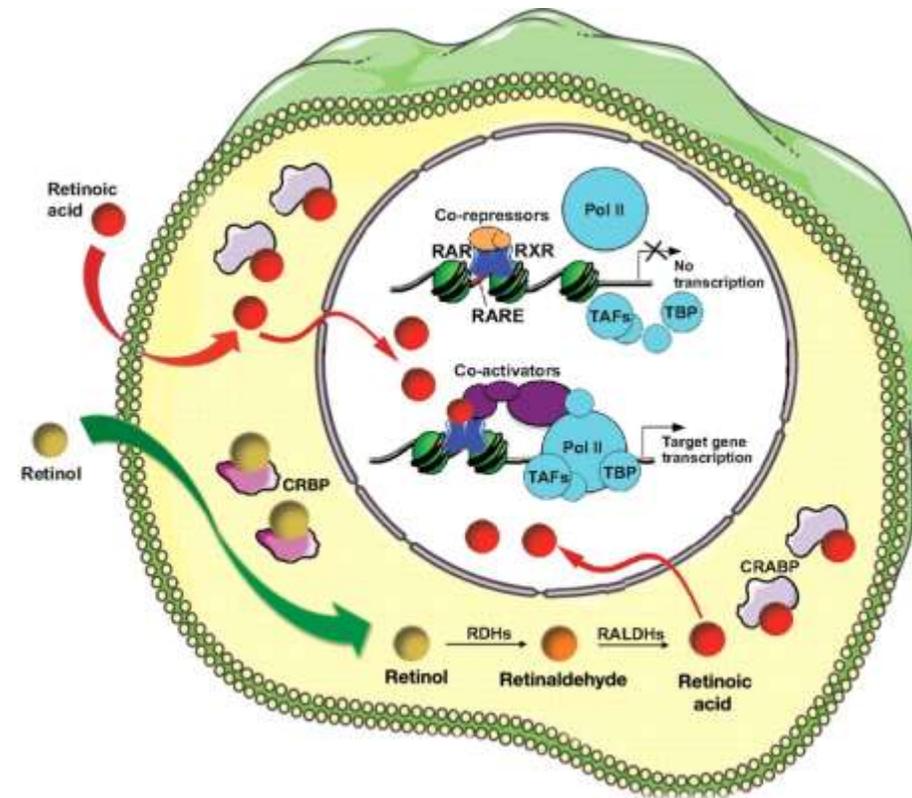
β-Carotene



Vitamin A₁
(retinol)



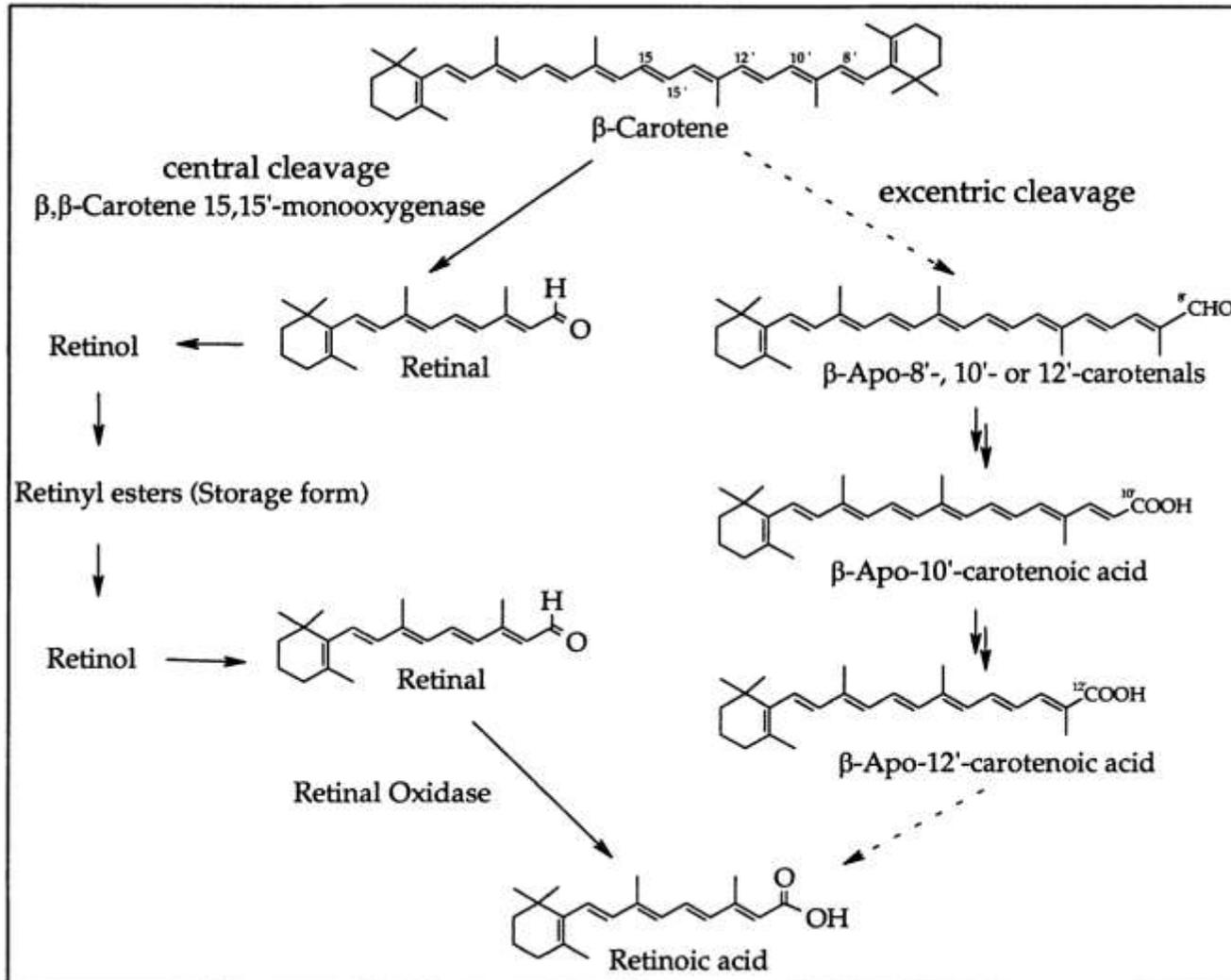
Retinoic acid



Hormônios

Hormônios Retinoides

Ação dependente de receptores nucleares → modulação da expressão gênica



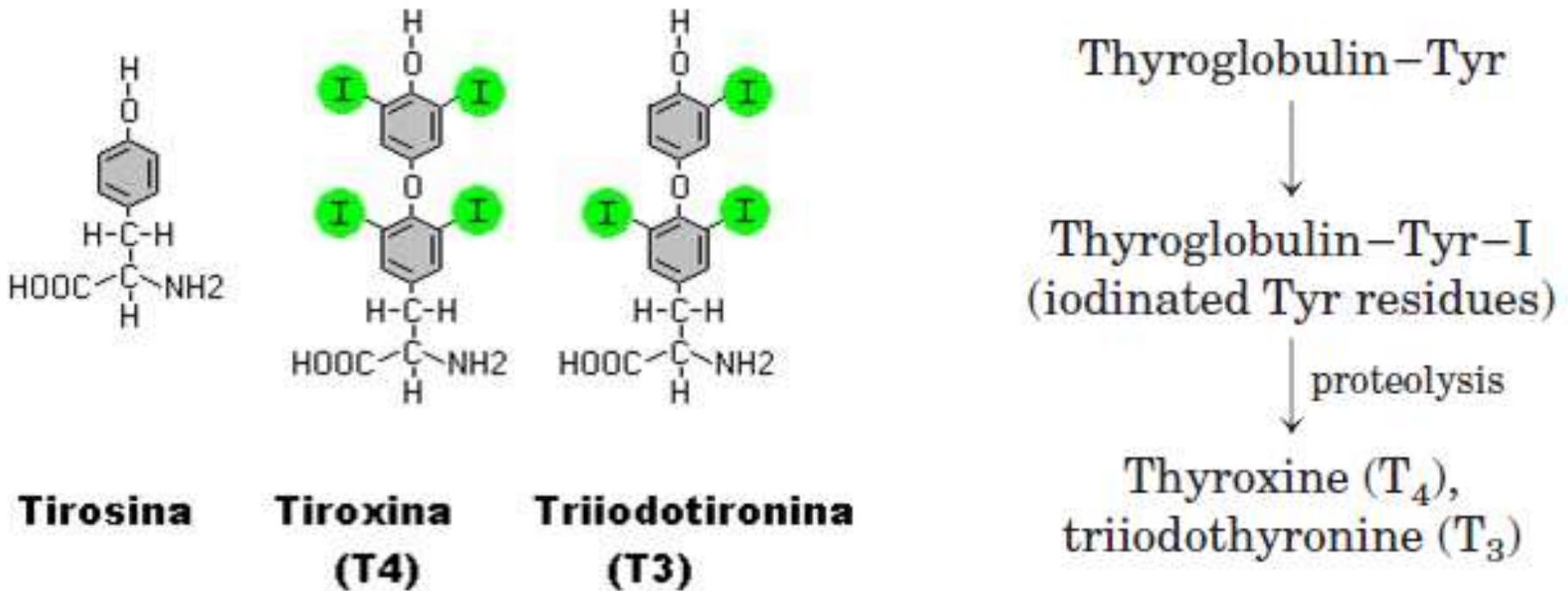
Hormônios

Hormônios Tireoides

Ação dependente de receptores nucleares → modulação da expressão gênica

Produzido na tireoide

Estimulam o metabolismo energético

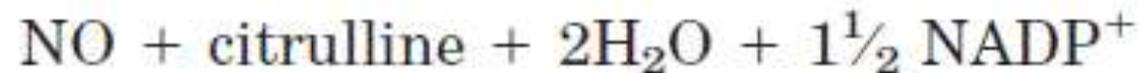


Hormônios

Óxido nítrico

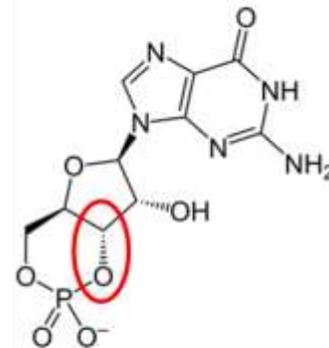
Radical livre estável

Síntese dependente da NO-sintase

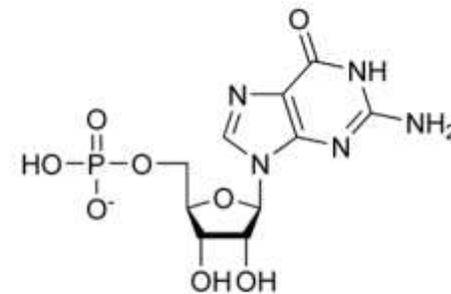


Ação local por intermédio da guanilato-ciclase

→ segundo mensageiro GMPc



Cyclic GMP



GMP

Hormônios

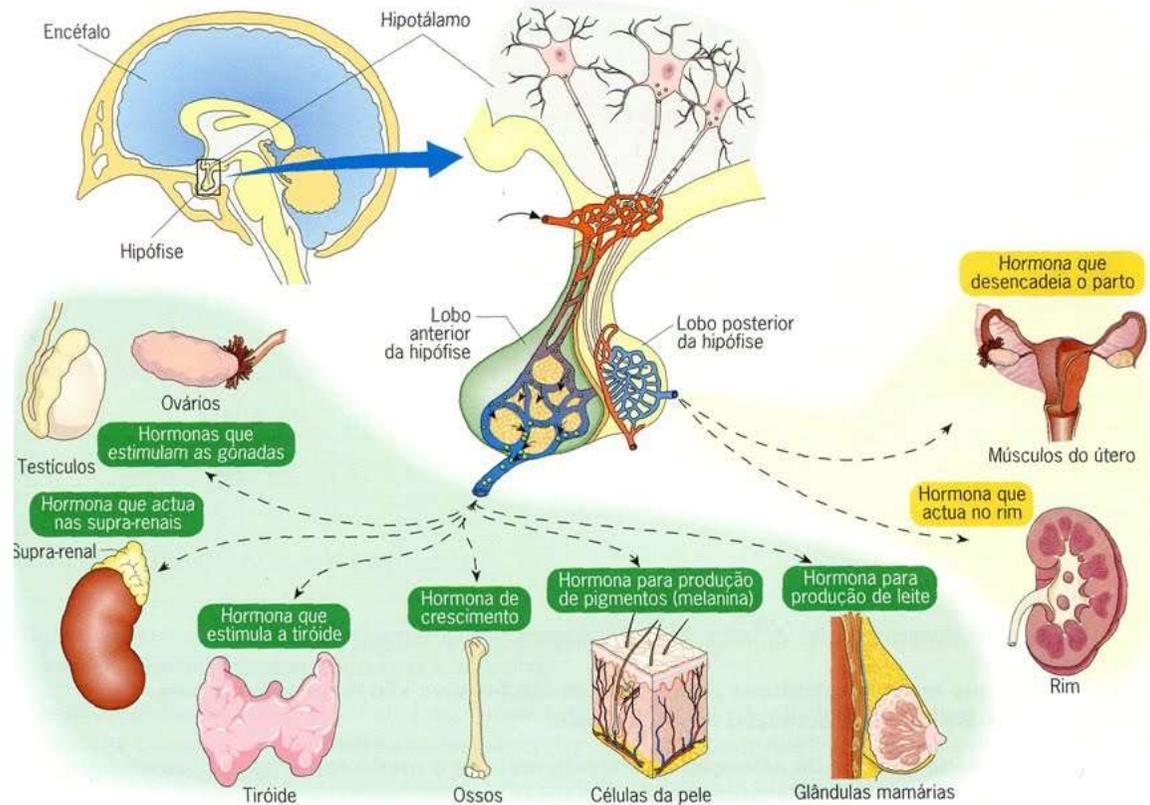
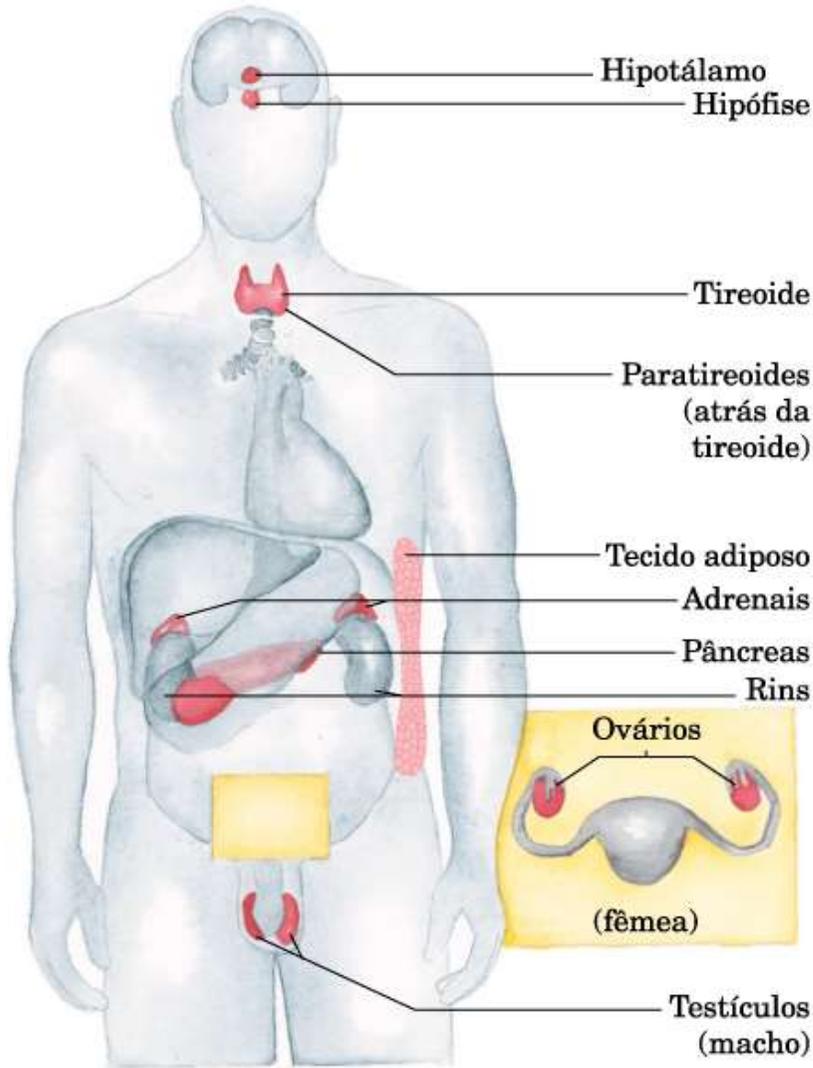
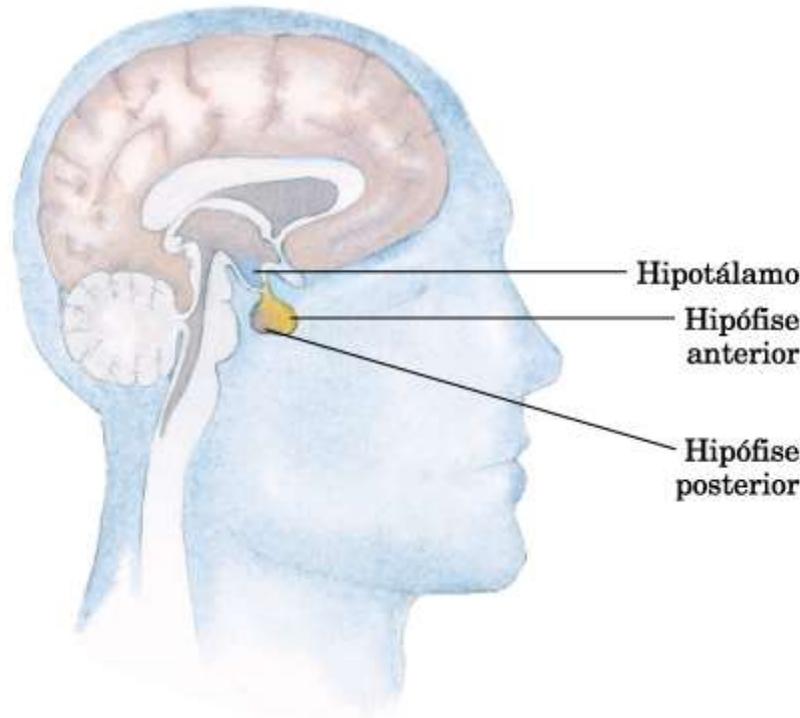
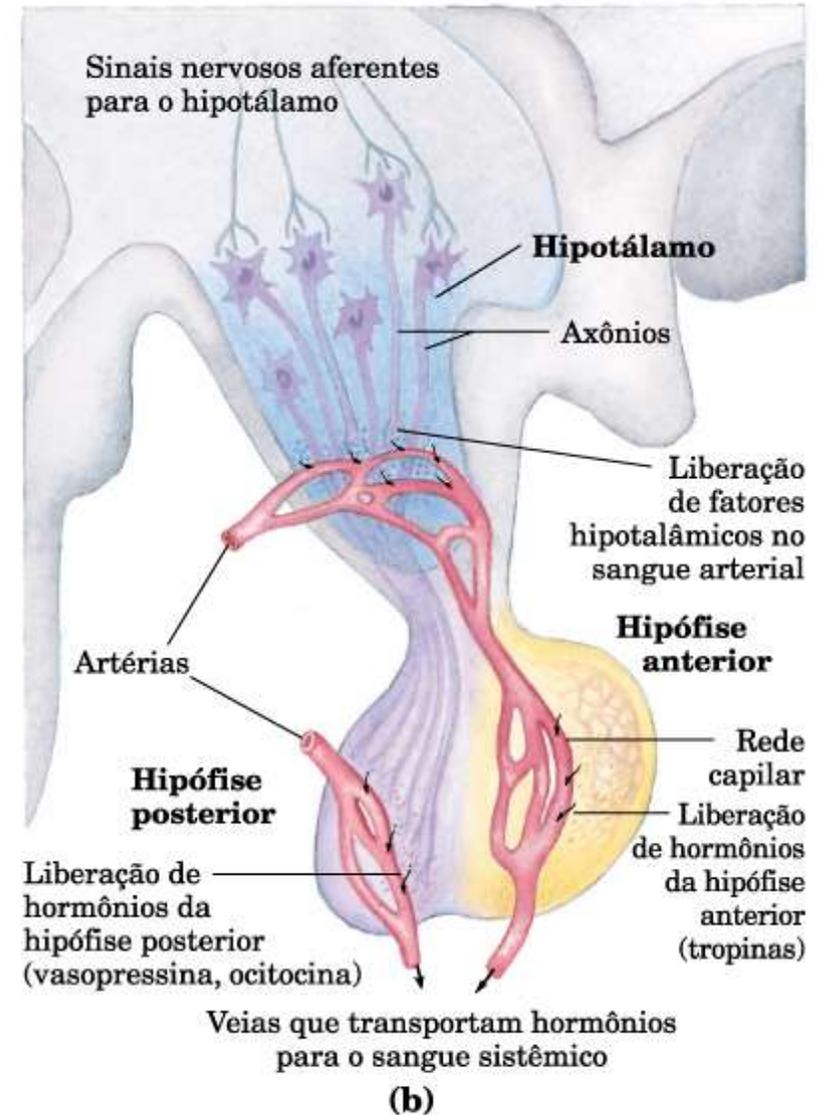


FIGURA 23-7 As principais glândulas endócrinas. As glândulas estão sombreadas em cor-de-rosa.



(a)

FIGURA 23-9 Origem neuroendócrina dos sinais hormonais. (a) Localização do hipotálamo e da glândula hipófise. (b) Detalhes do sistema hipotálamo-hipófise. Os sinais dos neurônios aferentes estimulam o hipotálamo a secretar fatores de liberação para um vaso sanguíneo que transporta os hormônios diretamente para uma rede de capilares na hipófise anterior. Em resposta a cada fator de liberação hipotalâmico, a hipófise anterior libera o hormônio apropriado na circulação geral. Os hormônios da hipófise posterior são sintetizados em neurônios que se originam no hipotálamo, transportados ao longo dos axônios para os terminais nervosos na hipófise posterior e ali armazenados até serem liberados no sangue em resposta a um sinal neuronal.



(b)

Hormônios

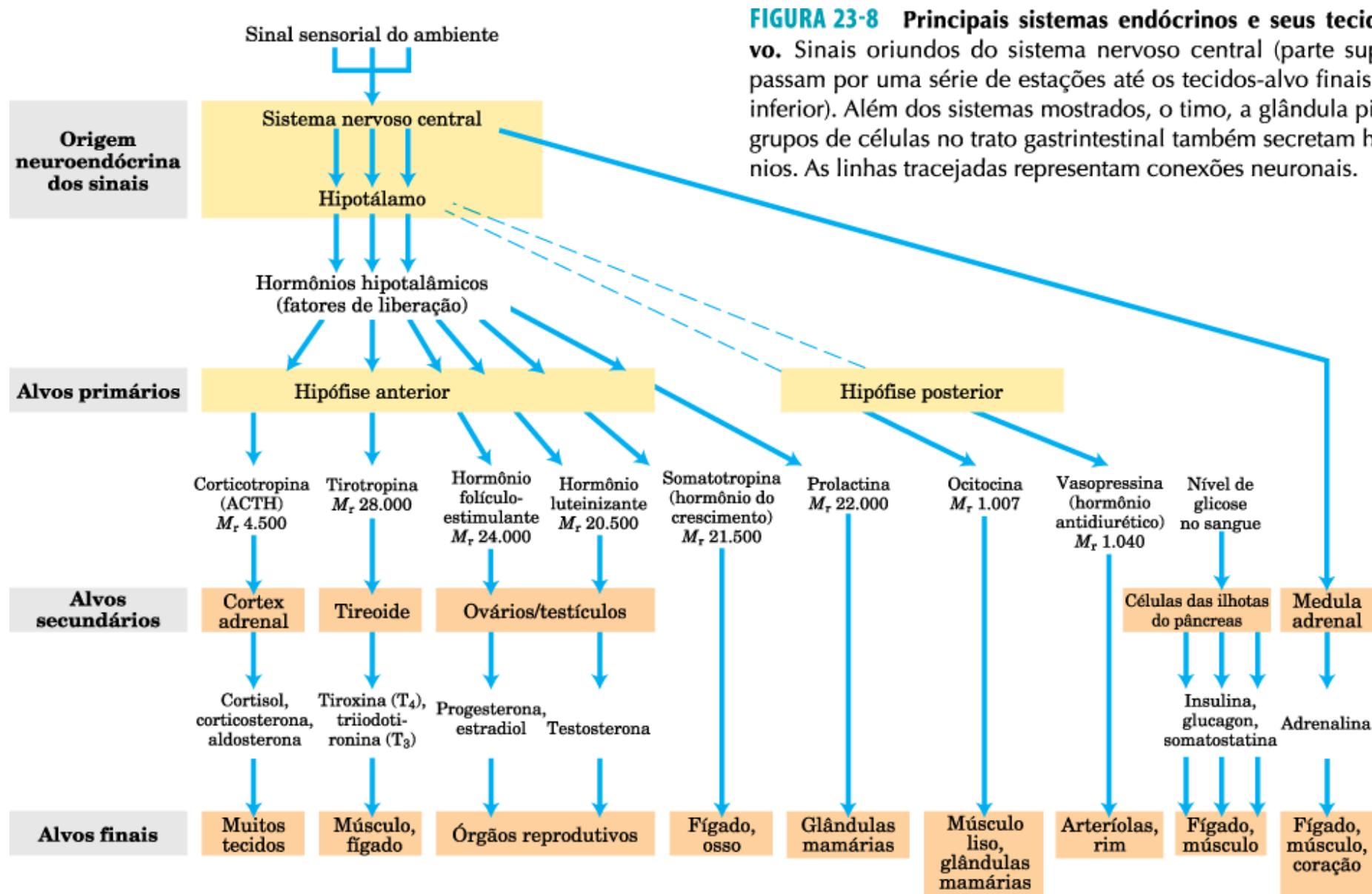


FIGURA 23-8 Principais sistemas endócrinos e seus tecidos-alvo. Sinais oriundos do sistema nervoso central (parte superior) passam por uma série de estações até os tecidos-alvo finais (parte inferior). Além dos sistemas mostrados, o timo, a glândula pineal e grupos de células no trato gastrintestinal também secretam hormônios. As linhas tracejadas representam conexões neuronais.