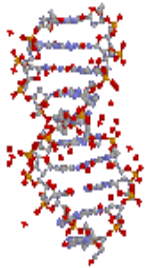




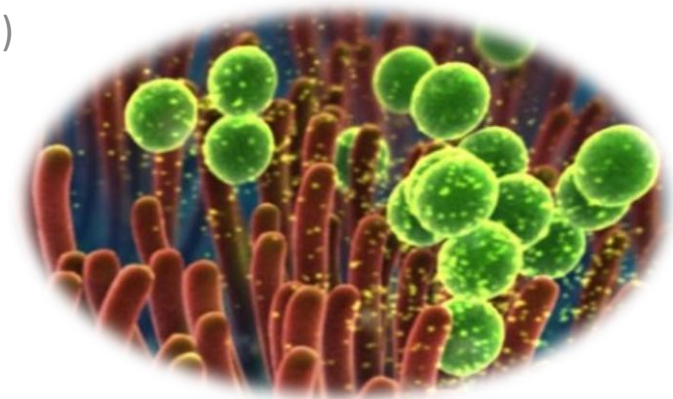
Sinalização Celular

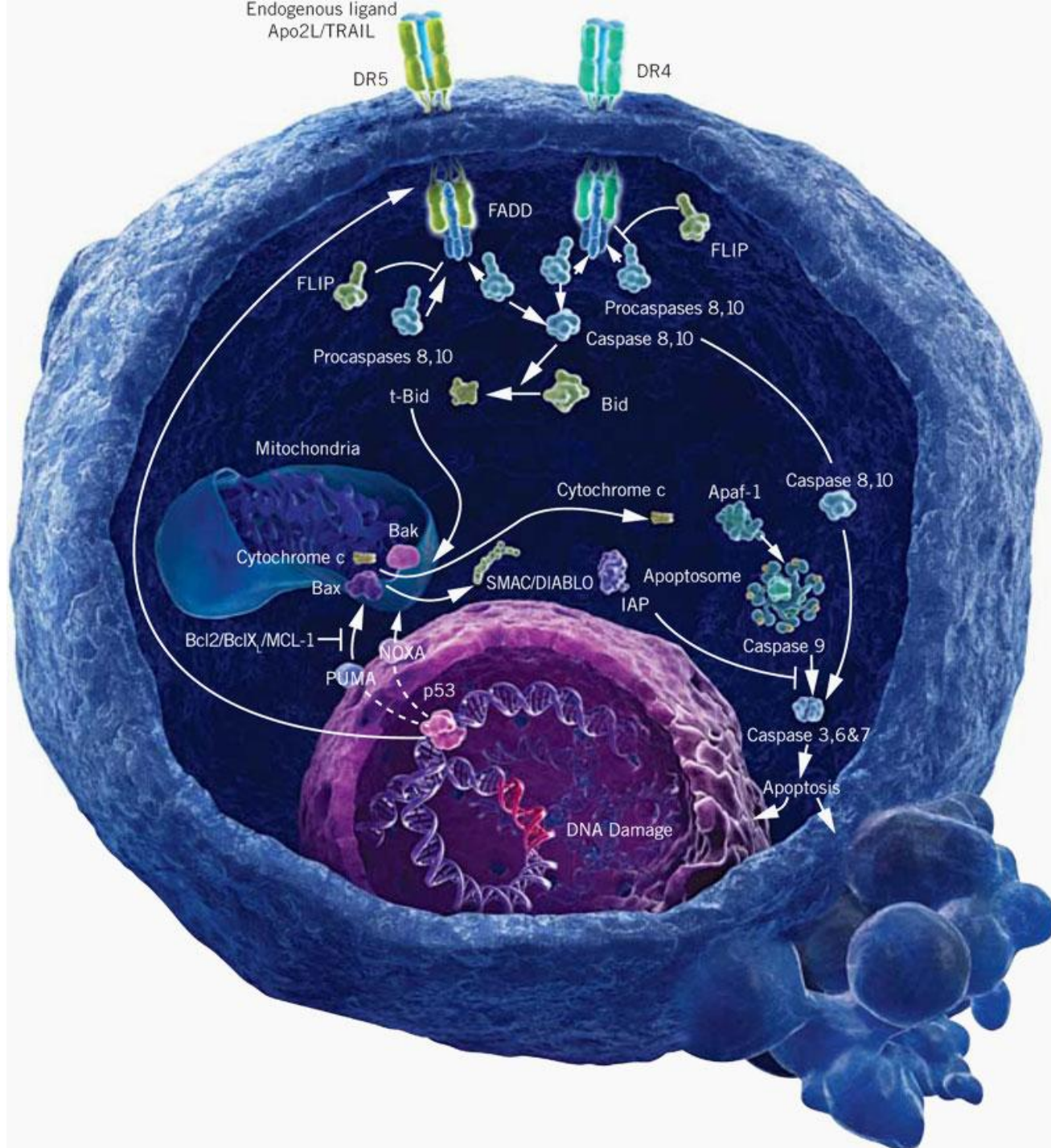


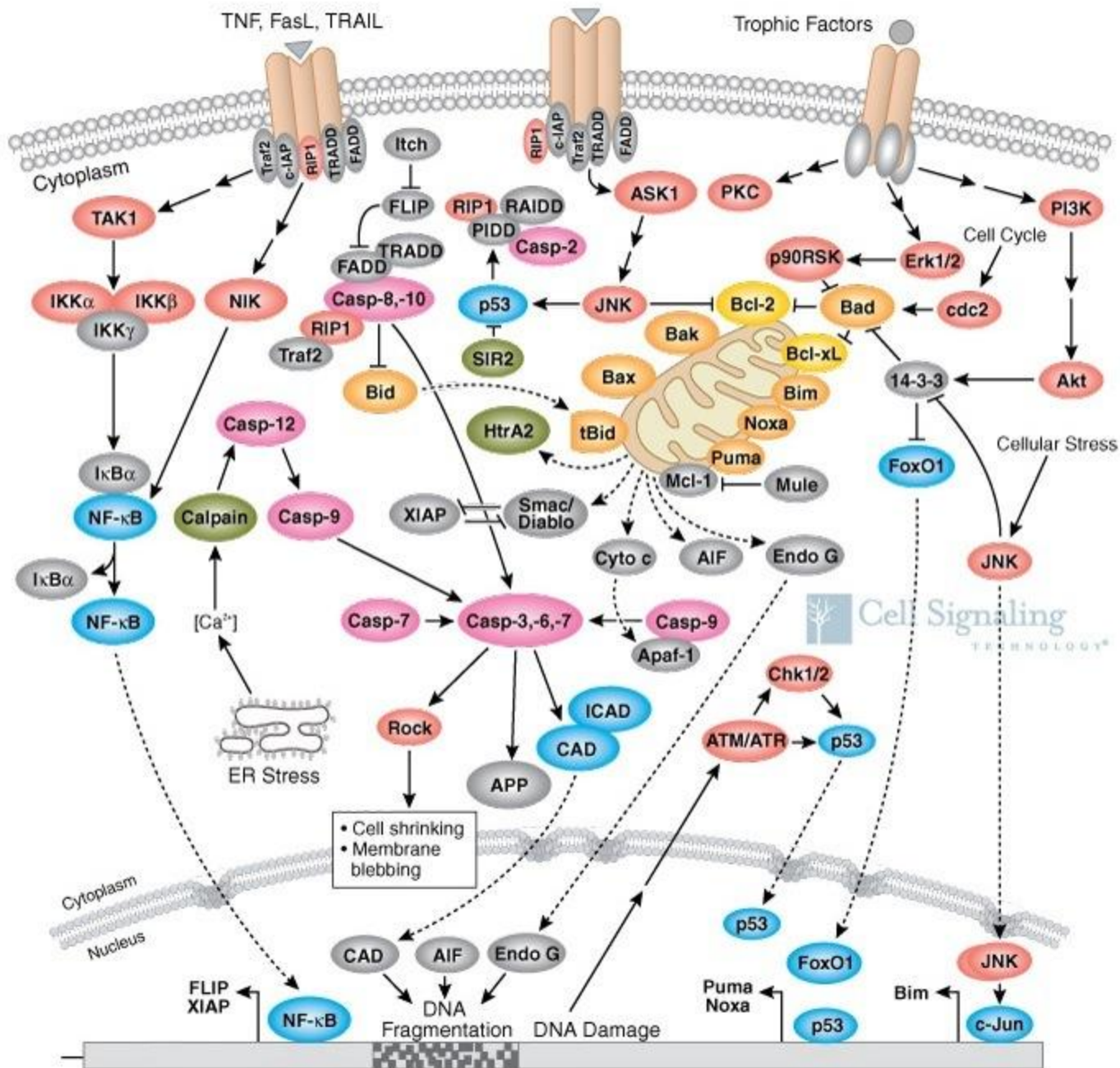
Prof. Tiago Collares, Dr.

tiago_collares@hotmail.com (MSN)

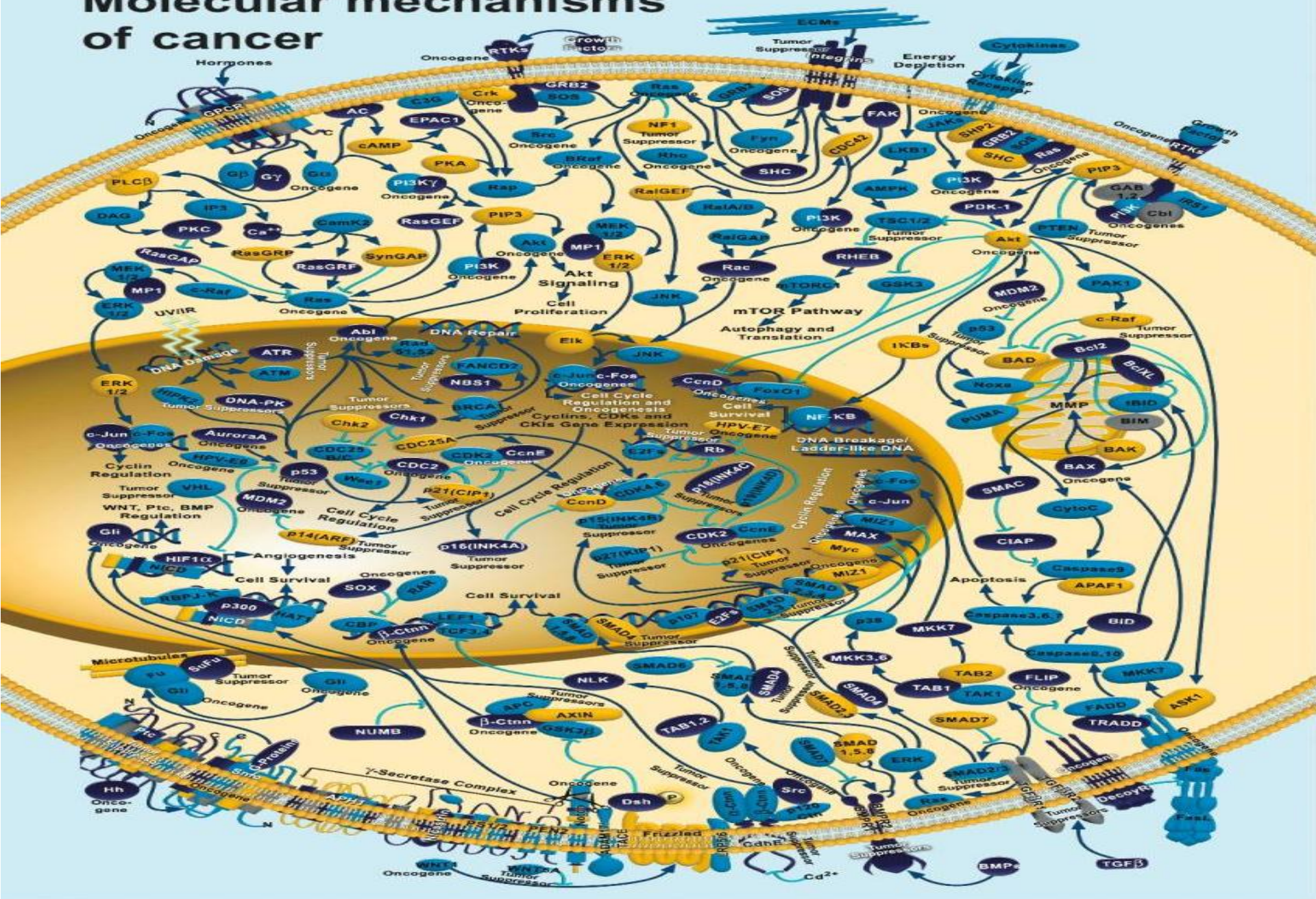
collares.t@gmail.com (e-mail)







Molecular mechanisms of cancer





Sinalização celular

- A **sinalização celular** faz parte de um complexo sistema de comunicação que governa e coordena as atividades e funções celulares.
- A habilidade que as células possuem em perceber e corretamente responder ao seu ambiente envolvente, forma a base do desenvolvimento, da reparação de tecidos, da imunidade e de outras funções de homeostasia em tecidos. Erros existentes no processamento de informação celular são responsáveis por doenças como a autoimunidade e diabetes.
- Ao se entender melhor os processos de sinalização celular, muitas doenças poderão ser tratadas de maneira mais eficaz e, em teoria, tecidos artificiais poderão ser fabricados.

Sinalização celular em organismos uni e multicelulares

- A sinalização celular tem sido estudada de maneira mais profunda no contexto das doenças humanas e na sinalização entre células de um único organismo. No entanto, a sinalização celular pode também ocorrer entre células de organismos diferentes. Em muitos mamíferos, as células embrionárias trocam sinais com as células do útero.
- No trato gastrointestinal humano, as bactérias trocam sinais entre si e com as células epiteliares e do sistema imunitário.
- Durante o processo de reprodução em *Saccharomyces cerevisiae*, algumas células enviam sinais peptídicos (fatores de conjugação) para o meio ambiente onde se encontram. Estes fatores de conjugação podem-se ligar receptores da superfície celular de outros indivíduos da espécie, induzindo o processo de reprodução.

Sinalização intercelular

- **Subdividida da seguinte maneira:**
- Sinais endócrinos são produzidos por células endócrinas e viajam através do sistema circulatório até chegarem a todas as partes do corpo.
- Sinais parácrinos são enviados apenas às células na vizinhança da célula emissora. Os neurotransmissores são um exemplo.
- Sinais autócrinos apenas afetam as células que são do mesmo tipo celular que a célula emissora. Um exemplo são as células do sistema imunitário.
- sinais justácrinos são transmitidos através das membranas celulares, via componentes protéicos ou lipídicos, integras à membrana, e que são capazes de afetar quer a célula emissora quer as células imediatamente adjacentes.

Tipos de sinais

- Alguns tipos de comunicação célula a célula requerem que estas estejam em contacto direto. Algumas células formam junções comunicantes que fazem a conexão entre os seus citoplasmas. No músculo cardíaco, estas junções permitem a propagação do potencial de ação até outras regiões do coração, fazendo com o órgão se contraia coordenadamente.

Tipos de sinais

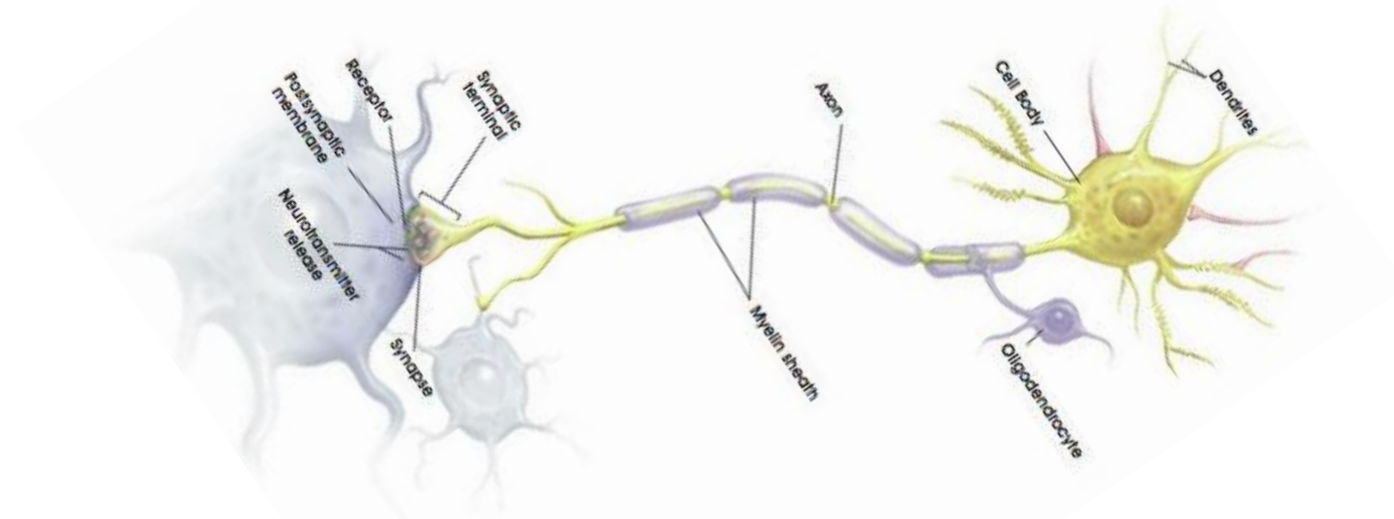
- A sinalização Notch é um exemplo de sinalização justácrina em que duas células adjacentes têm que ter contacto físico para que se processe a comunicação. Este requerimento de contacto direto permite um controlo preciso da diferenciação celular durante o desenvolvimento embrionário.

Tipos de sinais

- Muitos sinais celulares são transportados por moléculas que são libertadas por uma célula e que depois se movem até entrarem em contato com outras células.
- Os sinais endócrinos são denominados de hormônios.
- As hormônios são produzidas por células endócrinas e viajam pelo sangue para alcançar outras partes do corpo.
- **A especificidade da sinalização é controlada se determinada célula puder responder a um sinal específico.**

Tipos de sinais

- A sinalização parácrina tem como alvo apenas as células que estão na vizinhança da célula emissora do sinal. Os neurotransmissores são um exemplo deste tipo de sinalização.



Tipos de sinais

- Algumas moléculas podem funcionar simultaneamente como hormônios e neurotransmissores.
- exemplo, a [epinefrina](#) e a [norepinefrina](#) podem funcionar como hormônios quando libertadas pela [glândula adrenal](#), sendo transportadas através da corrente sanguínea até ao [coração](#).
- A norepinefrina pode também ser produzida pelos [neurônios](#), funcionando como neurotransmissores no [cérebro](#).
- O [estrogênio](#) pode ser libertado pelo [ovário](#) e funcionar como hormônio ou atuar localmente via sinalização **autócrina** ou **parácrina**.

Tipos de sinais

- As células recebem informação do seu ambiente envolvente através de uma classe de proteínas denominada receptores. O receptor Notch é uma proteína da superfície celular que possui esta função. Os animais possuem um conjunto de genes que codificam proteínas sinalizadoras que interagem especificamente com estes receptores Notch e que estimulam uma resposta em células que possuam estes receptores na sua superfície. As moléculas que activam (ou em alguns casos, inibem) os receptores podem ser classificadas como hormonas, neurotransmissores, citoquinas ou factores de crescimento, mas todas elas são chamadas de ligandos de receptores. Os detalhes da interacção receptor-ligando são essenciais no processo de sinalização celular.

Sinalização Celular

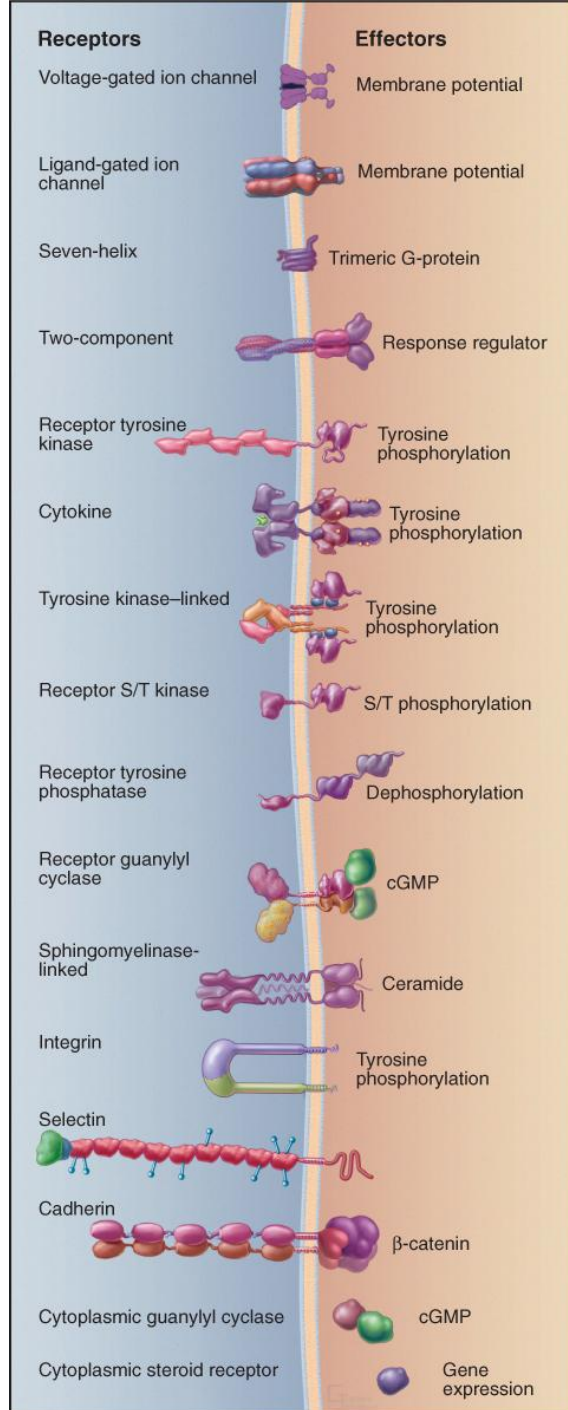
- As células modulam sua atividade para se adaptar a mudanças de condições do meio.
- Programas genéticos regulados ao longo do desenvolvimento equipam cada tipo celular com ferramentas que as permitem adaptar-se a uma notável diversidade de estímulos.
- As células reconhecem estímulos e transformam este reconhecimento em uma resposta, geralmente uma mudança na atividade celular.

Sinalização Celular

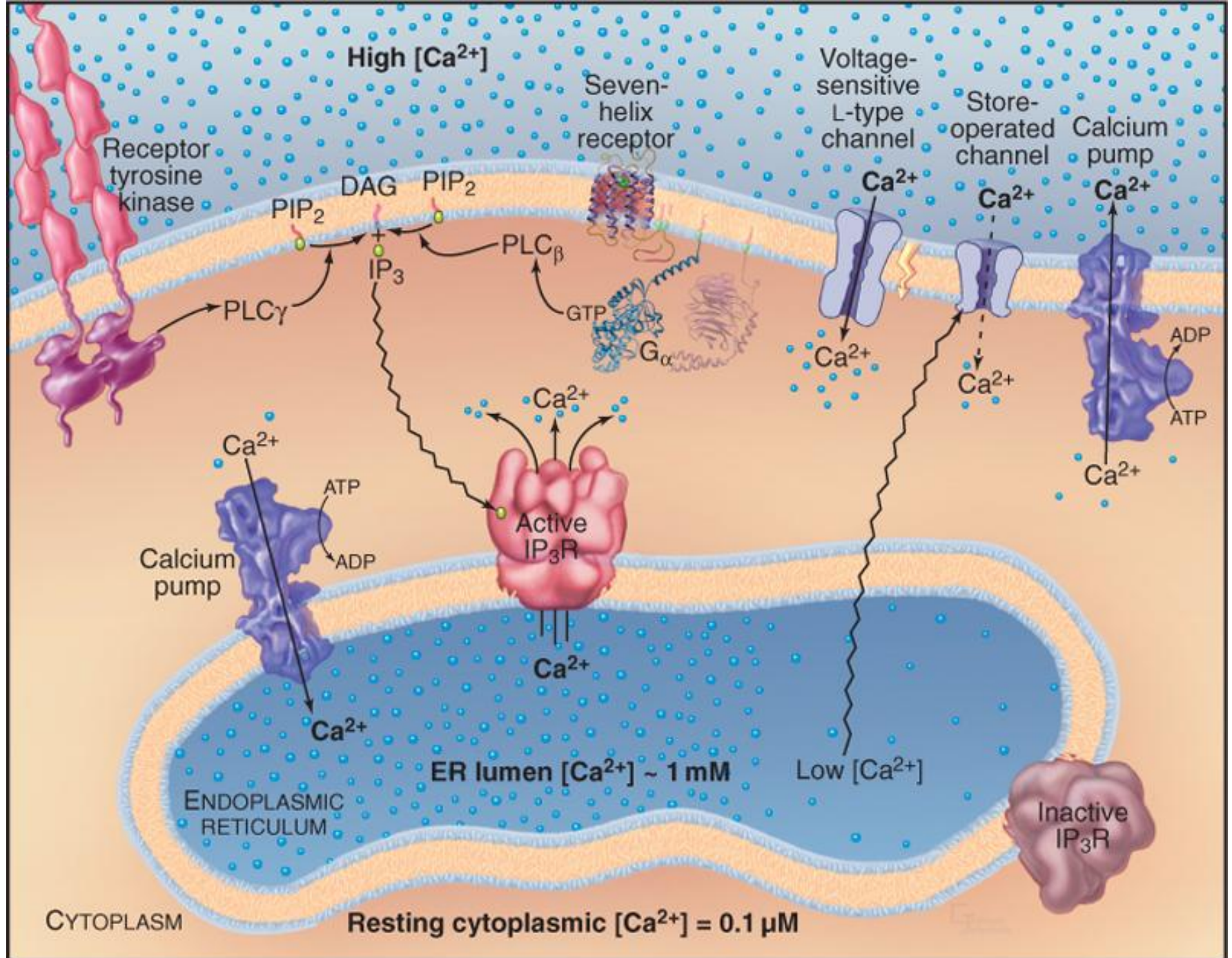
- O estímulo é freqüentemente um ligante químico que se liga um receptor e o ativa.
- Um receptor ativo **transduz** o estímulo em um sinal químico dentro da célula (mudança de concentração ou de atividade de uma molécula mensageira);
- A **TRANSDUÇÃO** converte um tipo de sinal (estímulo) em outro sinal (mensageiro).

Receptores e Efetores

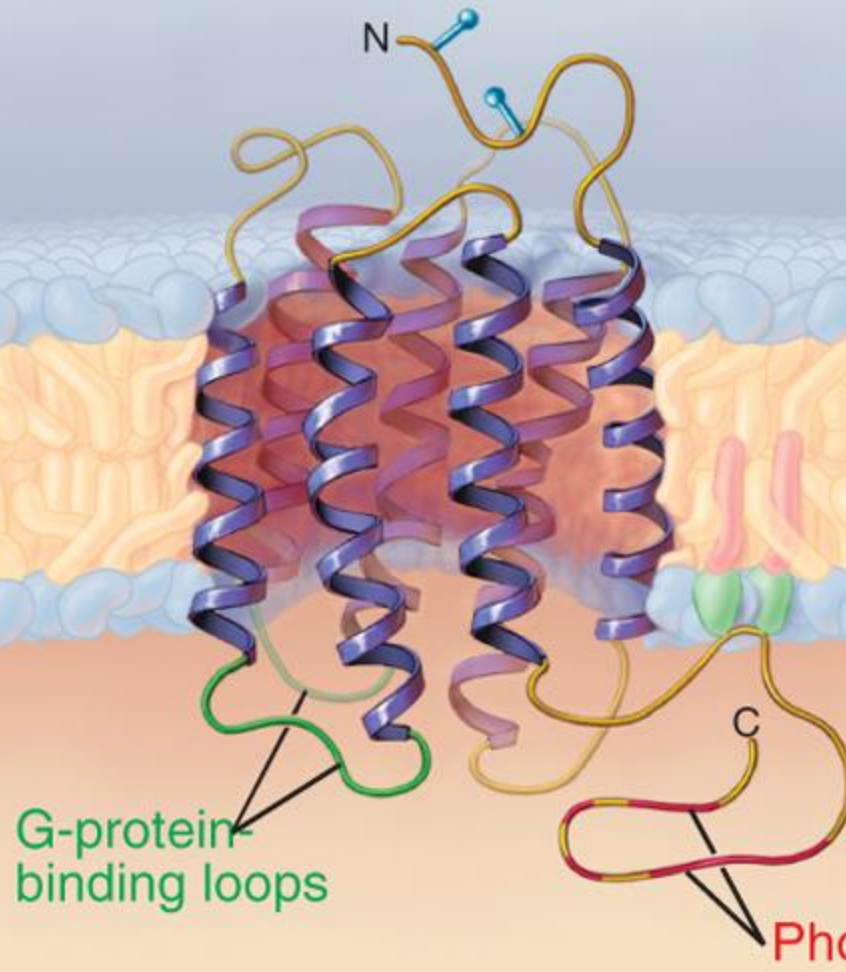
- Poucos estímulos, incluindo a luz, os hormônios esteróides, e os gases, penetram a membrana plasmática e reagem diretamente com receptores e efetores dentro da célula.
- **Famílias de Receptores x domínios estruturalmente homólogos**



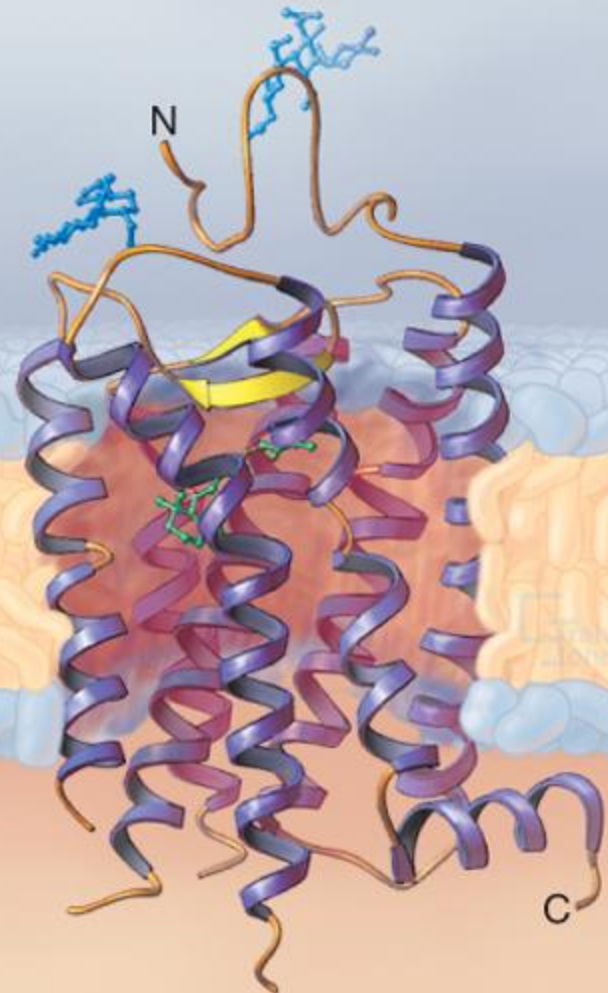
Classes de Receptores e mecanismos de Transdução de sinal



A. Seven-helix receptor modeled on bacteriorhodopsin



B. Rhodopsin



Receptores e Efetores

- Ligação
- Proteólise
- Afinidade
- Covalentemente
- Conformação tridimensional
- Ativação segundo mensageiro

Receptores

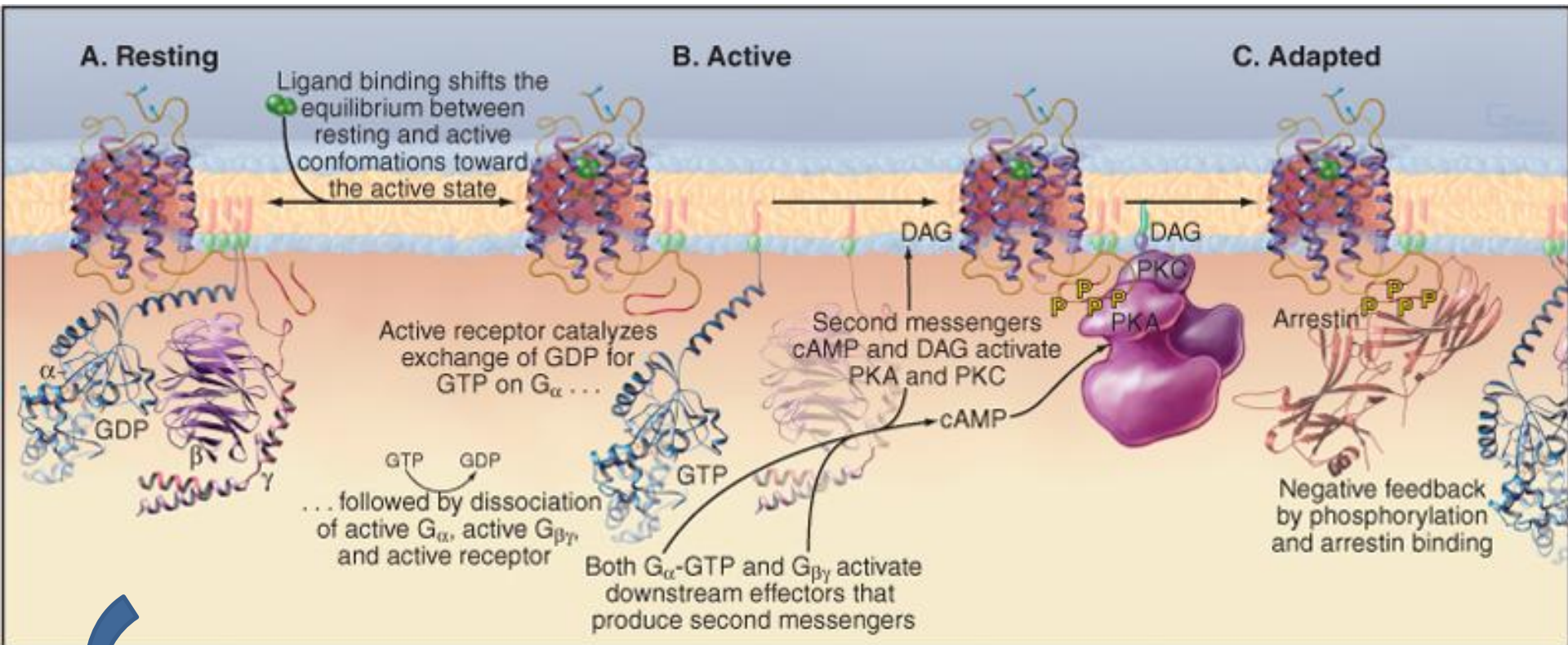
- Receptores de Sete Hélices (Transmembrana)
- Receptores de Tirosinas Quinases
- Receptores de Citocinas
- Receptores Serina/Treonina Quinase
- Receptores Guanilil Ciclase
- Receptores do Fator de Necrose Tumoral
- Receptores Notch

Receptores de Sete Hélices (Transmembrana)

Repouso

Ativado

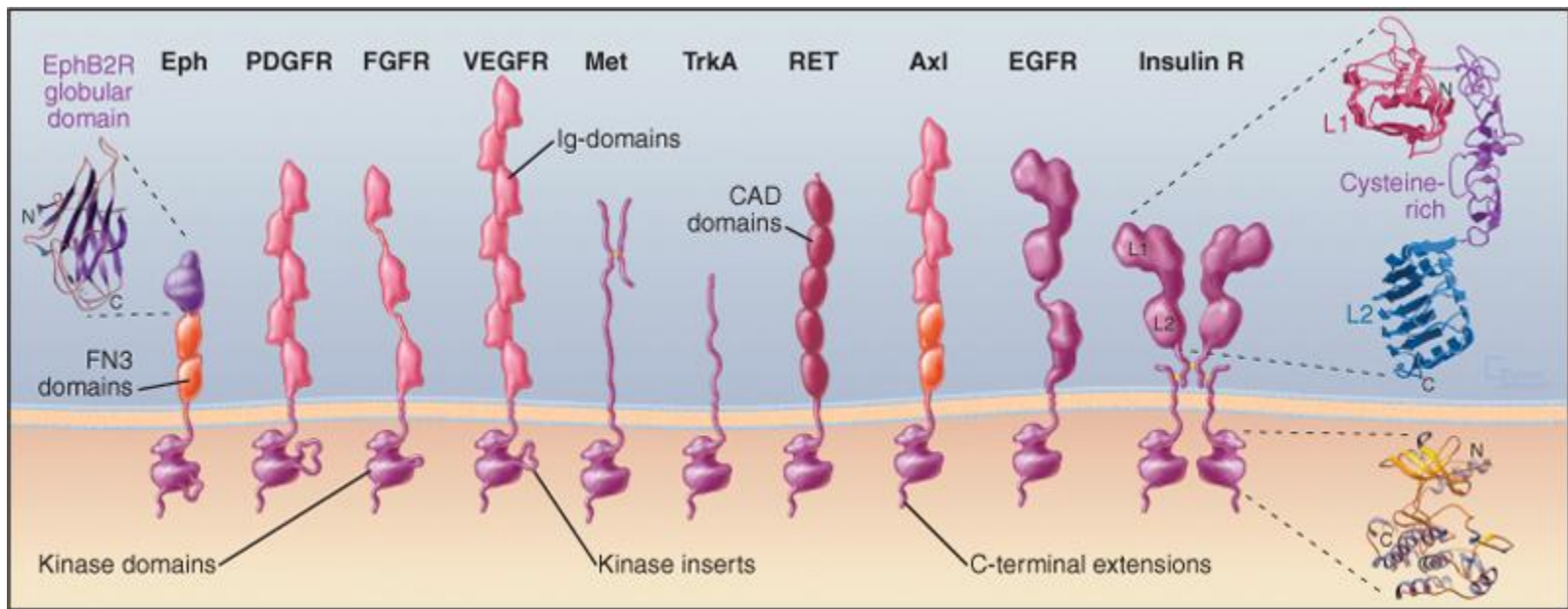
Adaptado



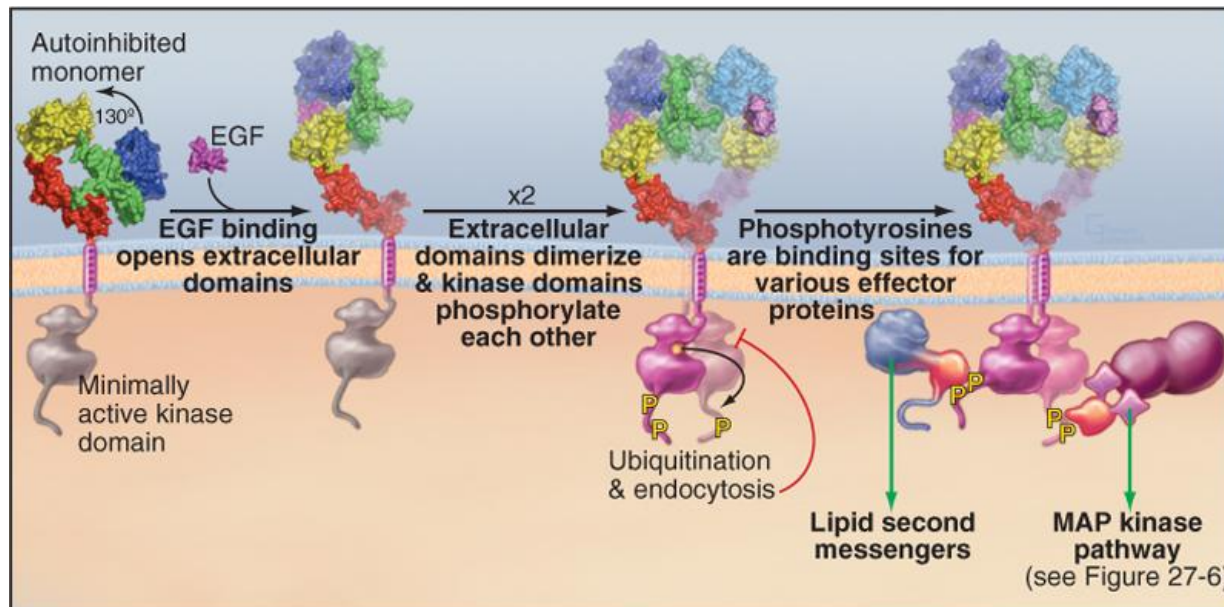
© Elsevier. Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com

Sete hélices

Estado de repouso, ativado ou adaptado



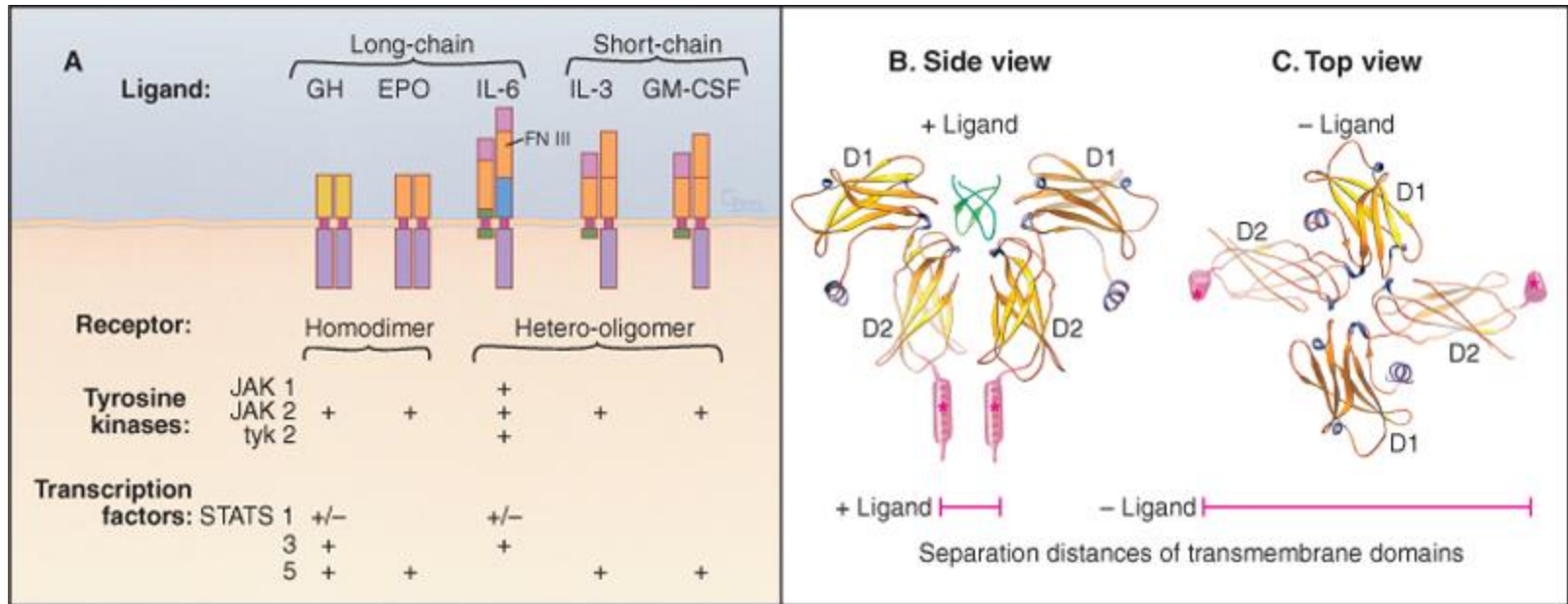
© Elsevier. Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com



epidermal growth factor (EGF)

Receptores de
Tirocinas
Quinases

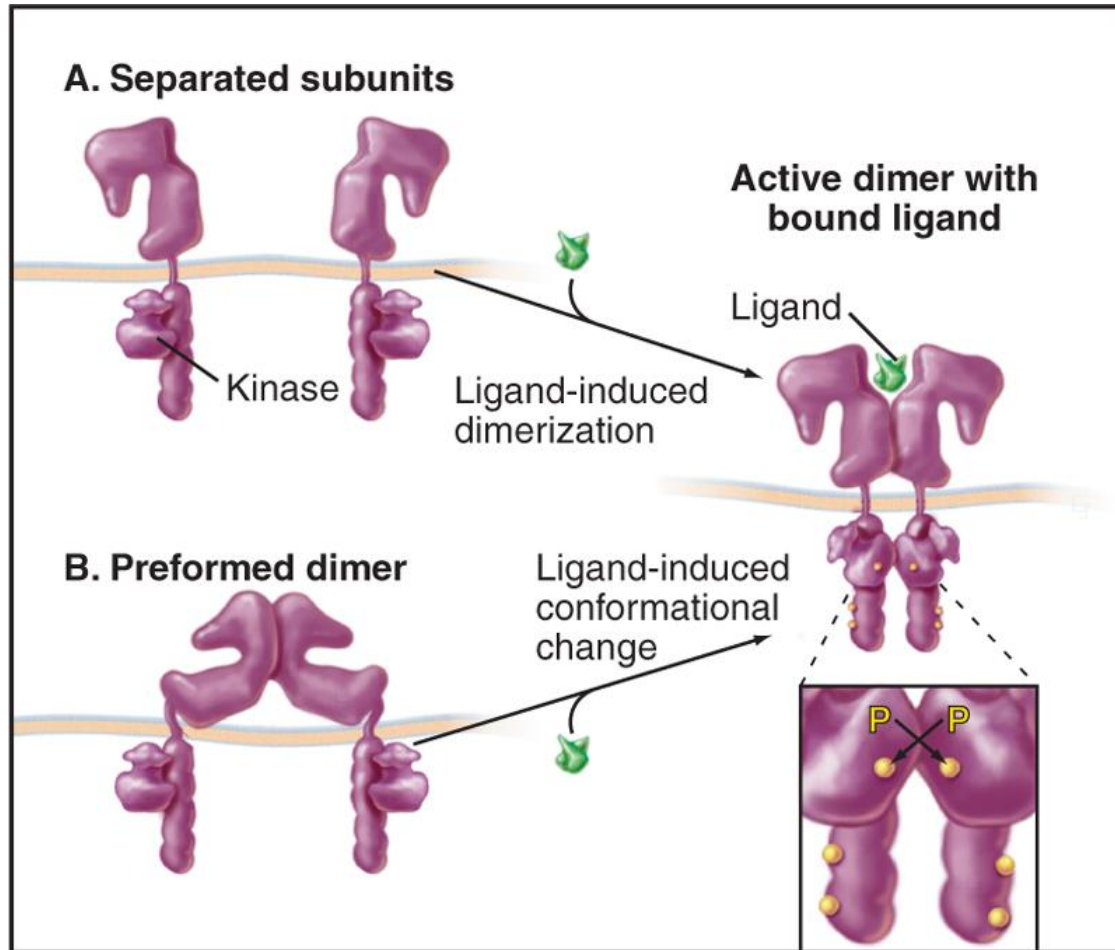
Receptores de Citocinas



© Elsevier. Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com

(EPO, erythropoietin; GH, growth hormone; GM-CSF, granulocyte-monocyte colony-stimulating factor; IL, interleukin.)

Receptores Serina/Treonina Kinase

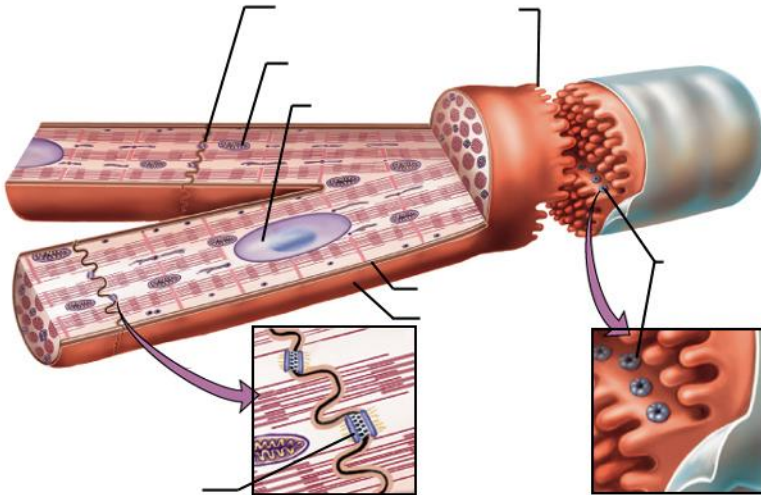


Humans have 40 proteins that bind receptor serine/threonine kinases, including **transforming growth factor- β (TGF- β), activin, inhibins, and bone morphogenetic proteins.** These dimeric growth factors are particularly important during embryonic development.

Receptores Guanilil Ciclase

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Structure of Cardiac Muscle Cell

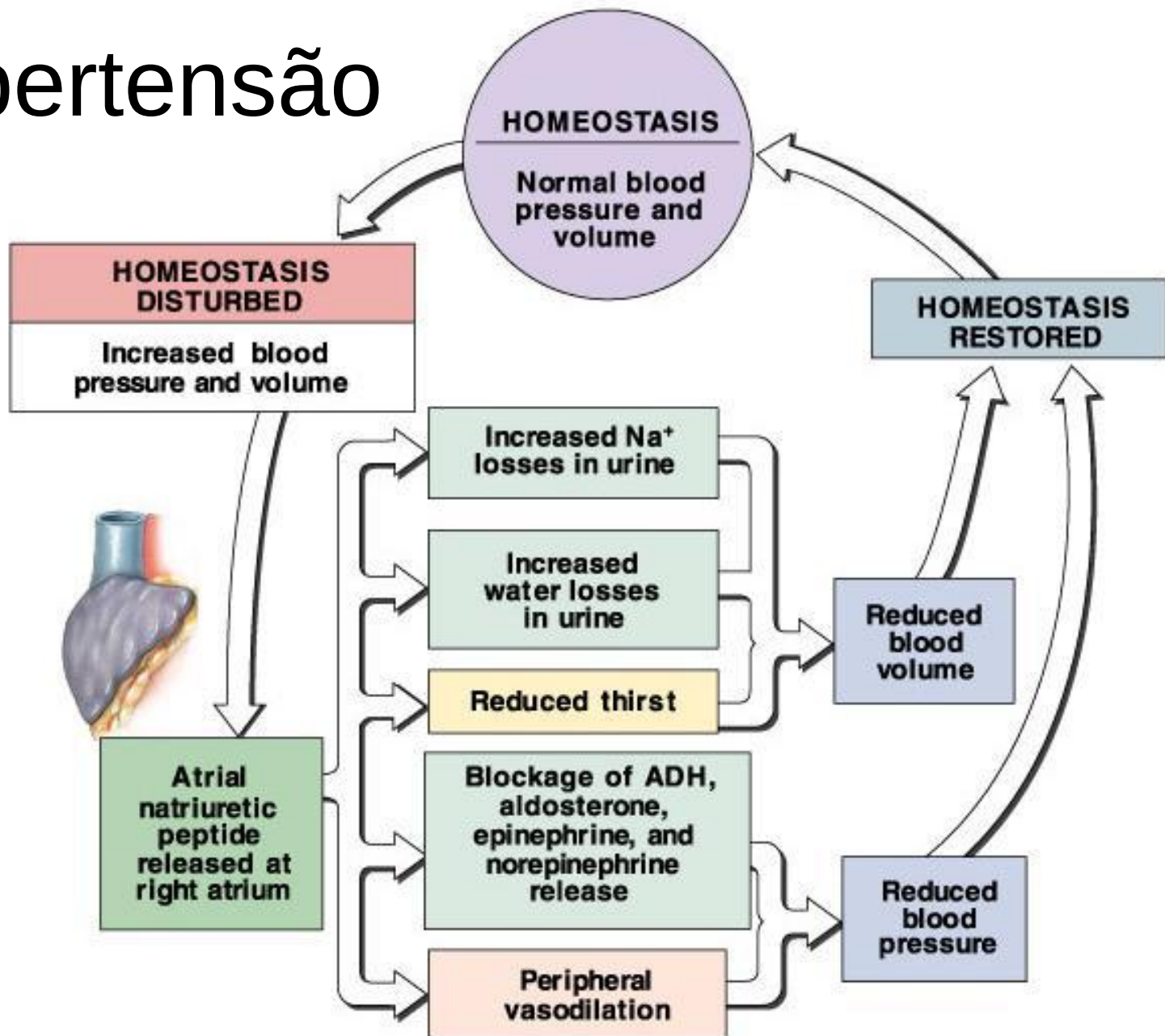


Hormônio **natriurético atrial** é um hormônio vasodilatador secretado pelos átrios em resposta ao aumento de pressão arterial.

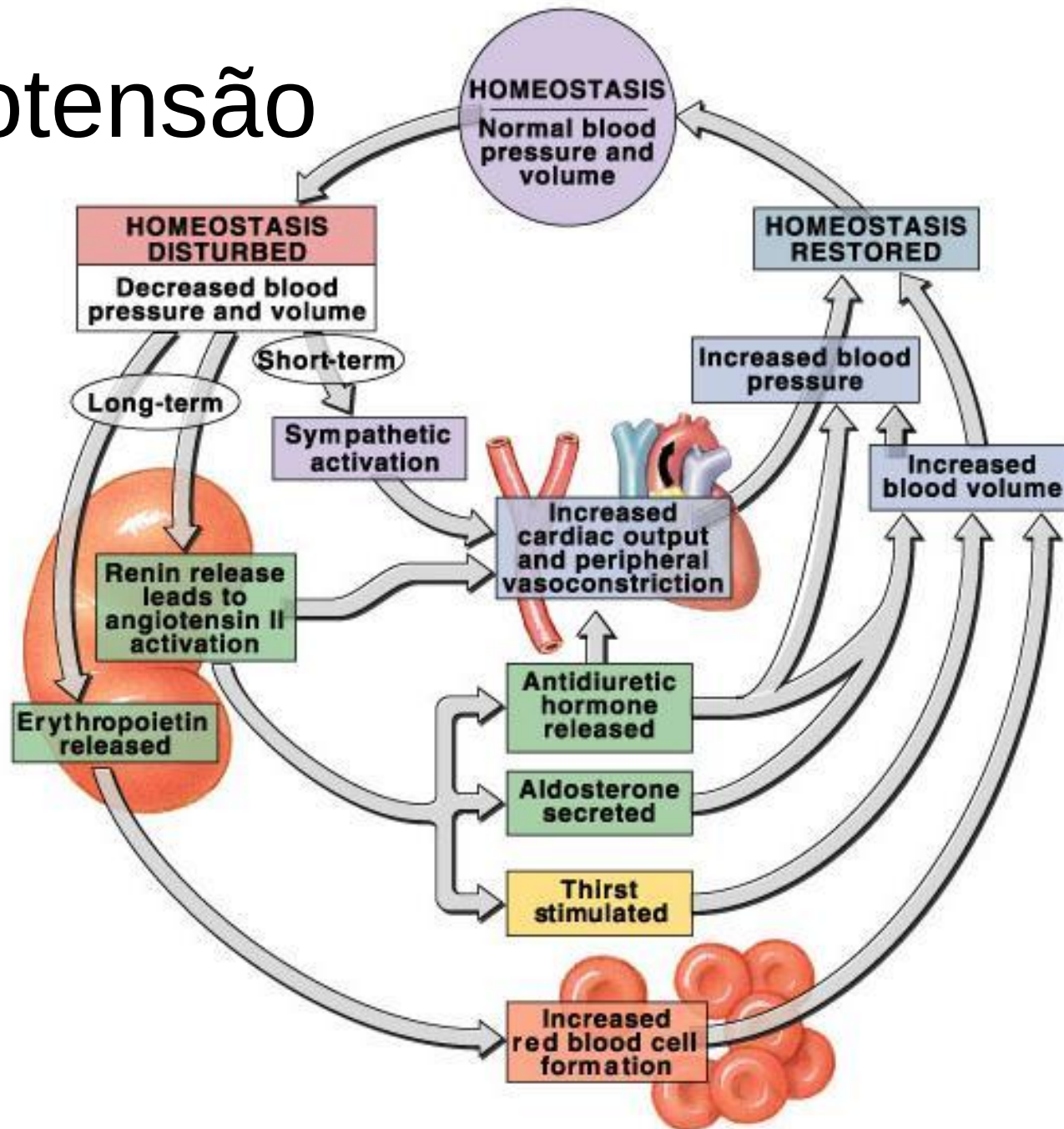


Guanylyl cyclase receptor A (GC-A) binds **atrial natriuretic**

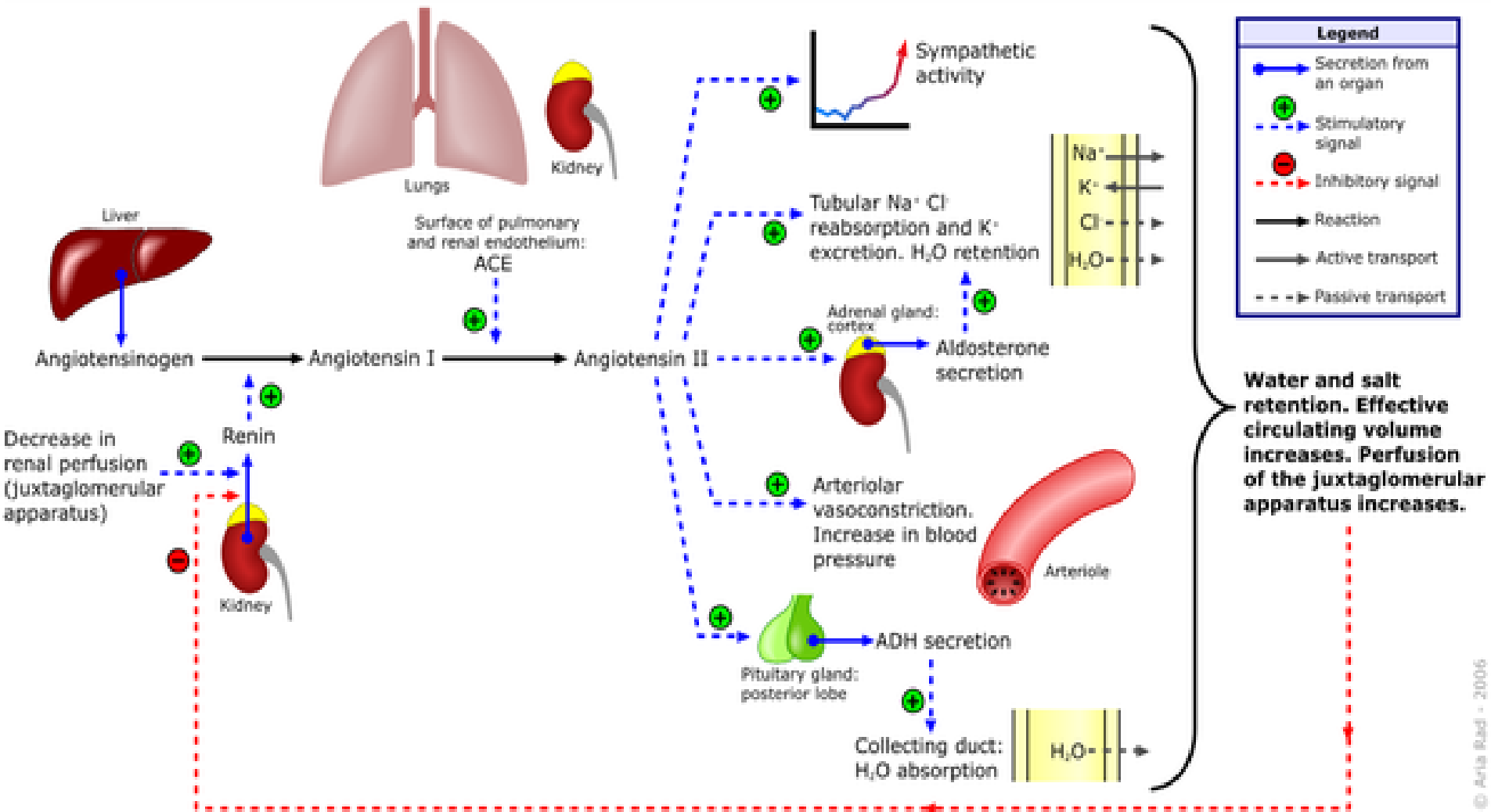
Hipertensão



Hipotensão



Renin-angiotensin-aldosterone system

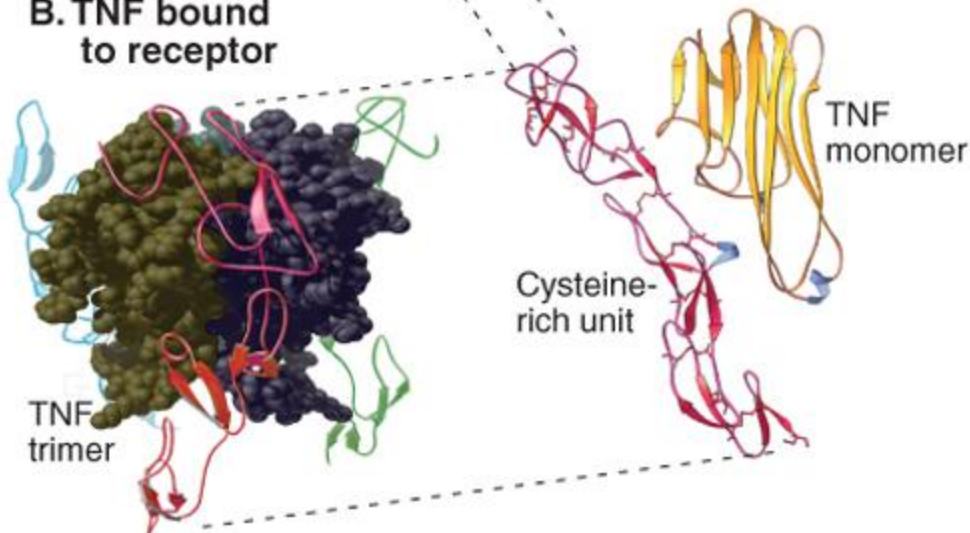


Obs.: angiotensin-converting enzyme (ACE) ou ECA

A. TNF ligand and receptor families

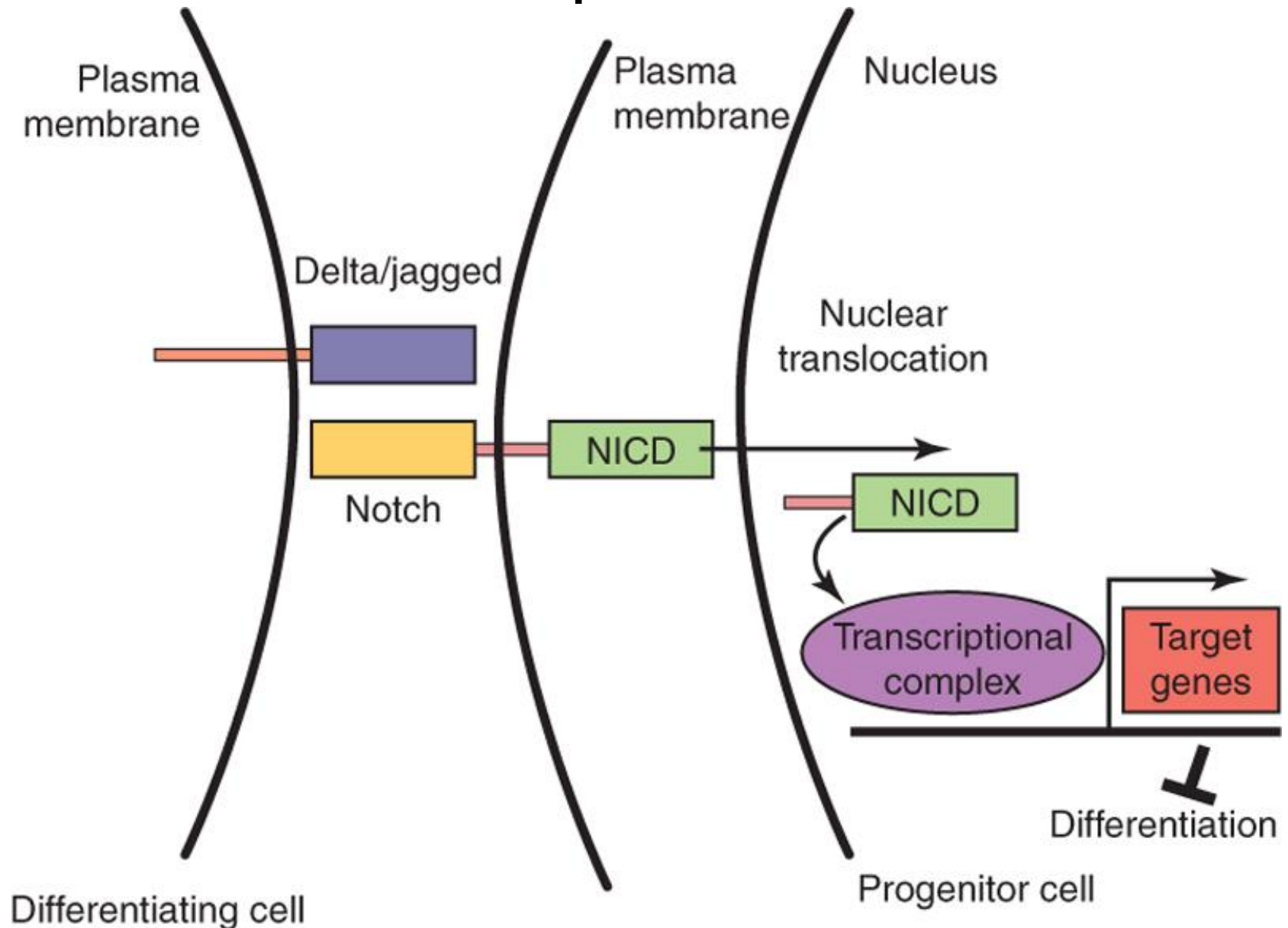
Name	Cell type	Action
TNF (cachectin)	All cells	Cytotoxicity proliferation
LT- α	All cells	Apoptosis
NGF	Neurons	Anti-apoptosis
Fas ligand	T cells	Apoptosis

B. TNF bound to receptor

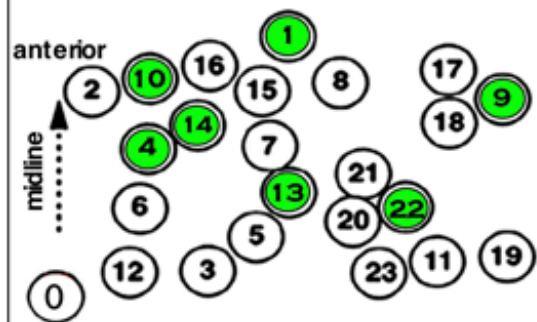


Família de
Receptores do
Fator de Necrose
Tumoral

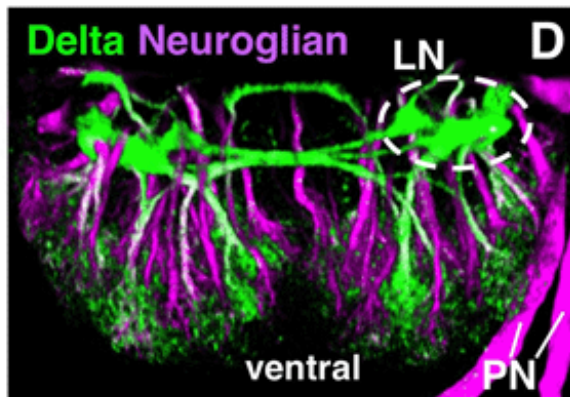
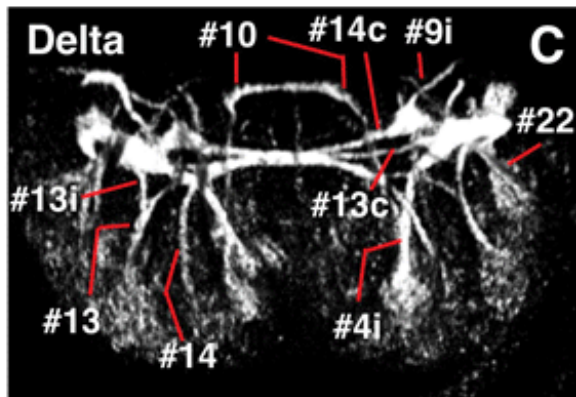
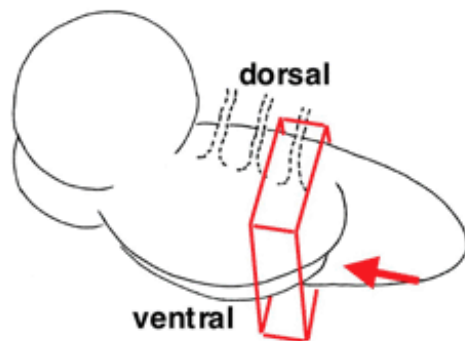
Família de Receptores Delta/Notch

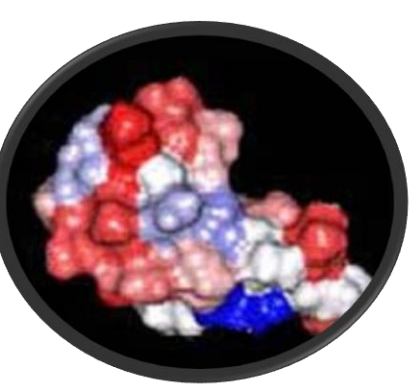


A NBs of the hemineuromere



B

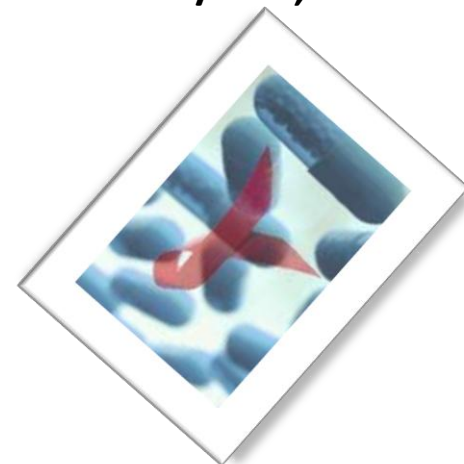




O peptídeo liberador de gastrina (gastrin-releasing peptide, GRP) estimula a proliferação e diferenciação celular, atuando como um neurotransmissor no SNC.

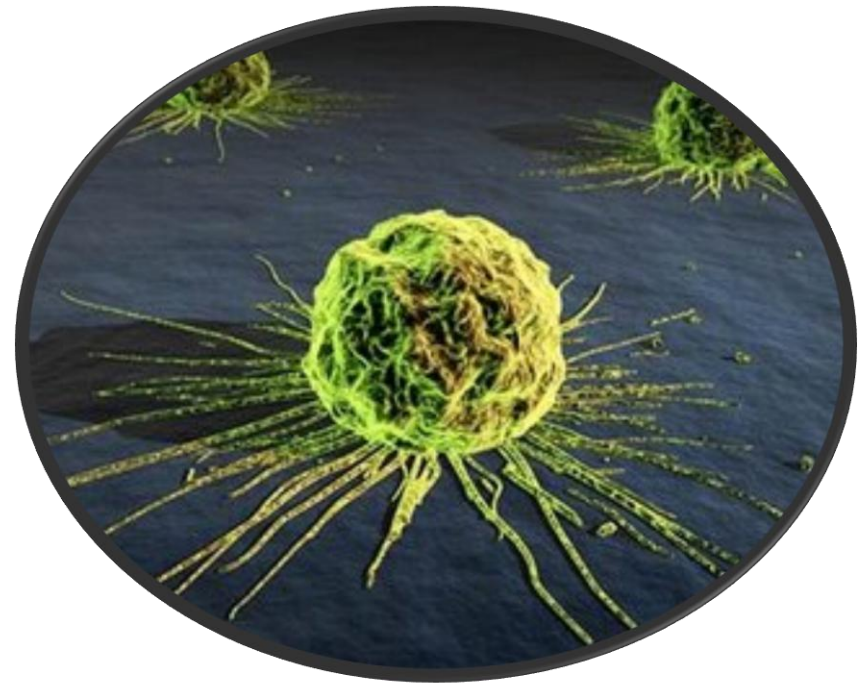
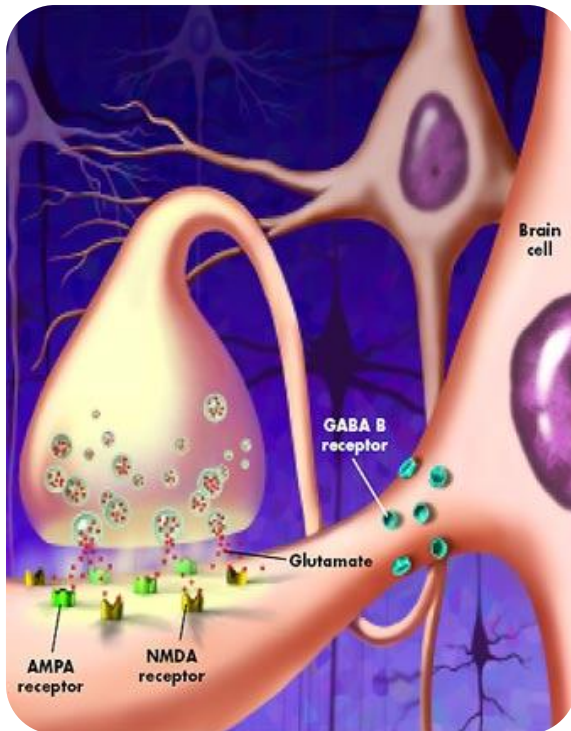
O GRP e seu receptor (GRPR) são expressos de forma aberrante em células tumorais e o GRP também age como fator de crescimento em vários tipos de cânceres humano.

A aplicação de GRP estimula o crescimento de diferentes cânceres incluindo câncer de pulmão, pâncreas, mama, ovário e glioblastomas. Esses achados têm levado ao desenvolvimento de **GRP** como potenciais novos agentes antitumorais. **Um exemplo disso é o antagonista sintético de bombesina/GRP, RC-3095**





A bombesina foi descoberta há algumas décadas na pele do sapo da espécie *Bombina bombina*. Agora, neuropeptídeos da família dessa substância podem servir de base para tratar tumores e doenças neurológicas.



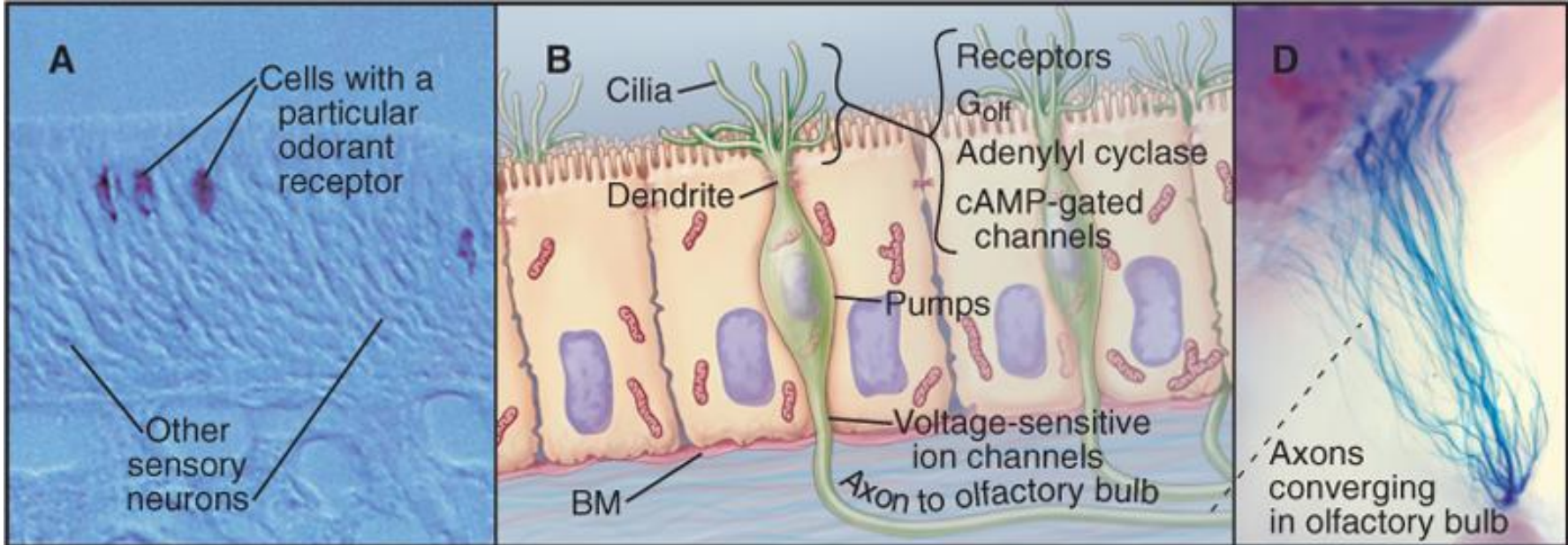
A **escopolamina** é um fármaco [antagonista](#) dos receptores muscarínicos, também conhecido como uma substância anticolinérgica.

É obtida a partir de plantas da família [Solanaceae](#). Faz parte dos [Metabólitos Secundários](#) das plantas.

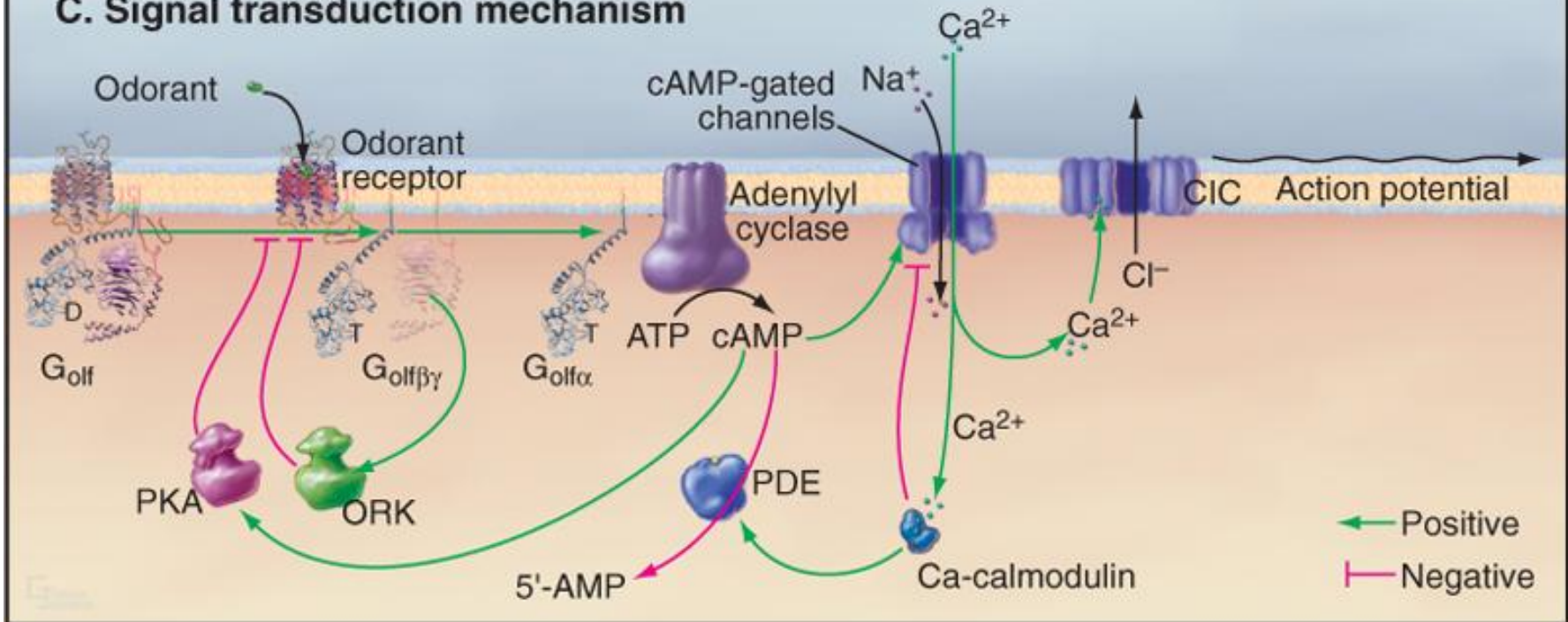
Atua impedindo a passagem de determinados impulsos nervosos ao S.N.C. (Sistema Nervoso Central) pela **inibição da ação do neurotransmissor acetilcolina**. É utilizada como antiespasmódico, principalmente em casos de úlcera do estômago, úlcera duodenal e cólica.

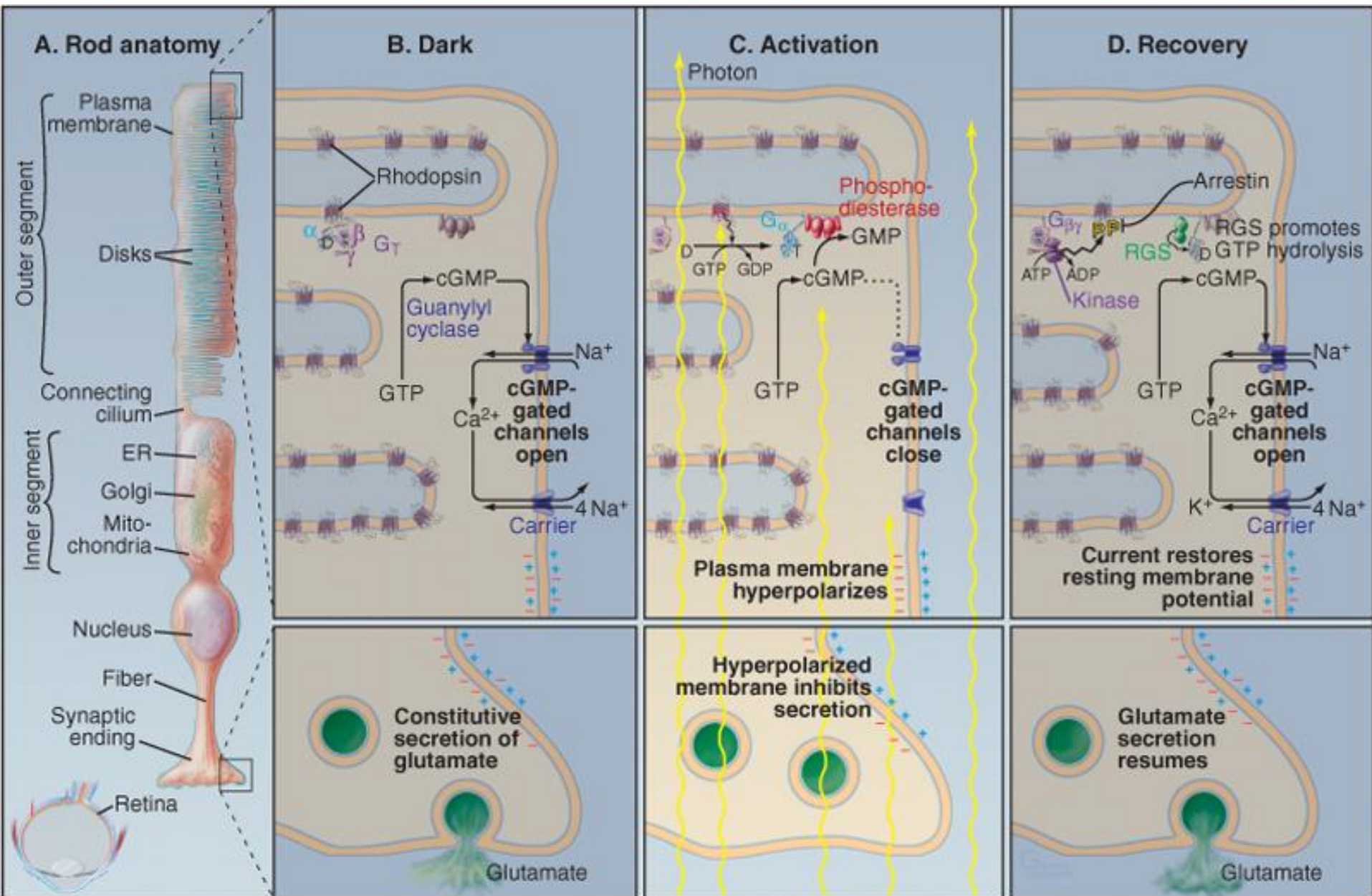


É uma droga altamente tóxica e tem de ser usada em doses mínimas. Uma overdose pode causar [delírio](#), [paralisia](#), [torpor](#) ou mesmo [morte](#) em doses elevadas.

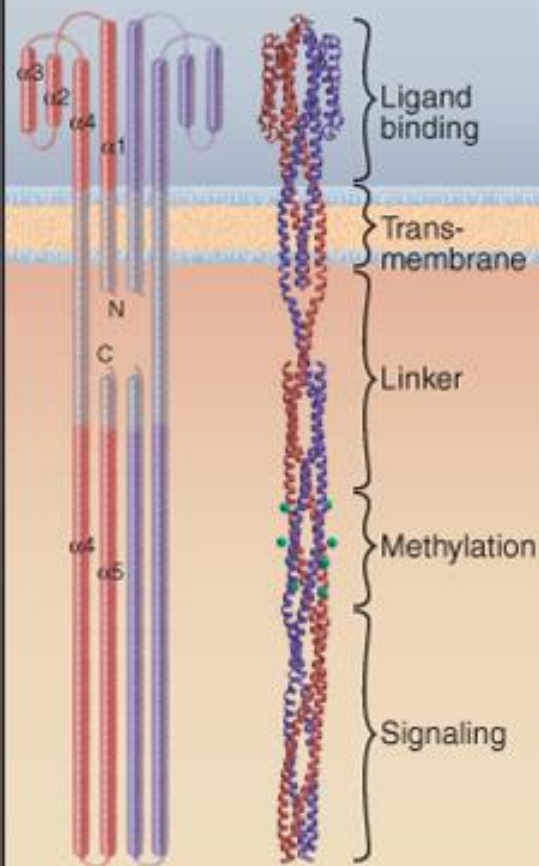


C. Signal transduction mechanism

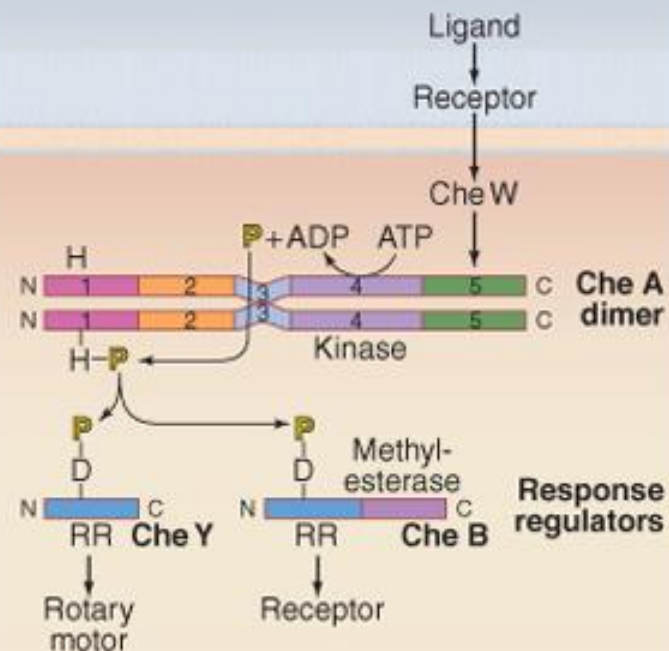
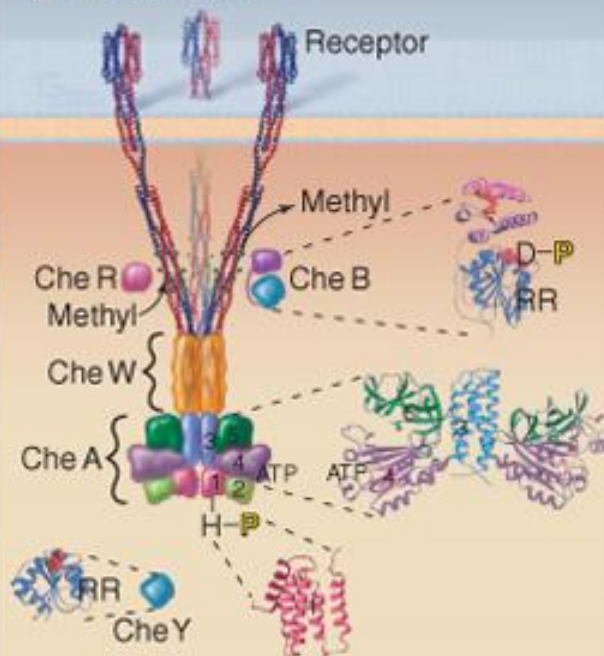




A. Tar structure



B. Chemotaxis



C. Osmoregulation

