

## Transdução em neurônios sensoriais

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento \*

A somestesia (do latim, soma, corpo e aesthesia, sensibilidade) é uma modalidade sensorial que permite às pessoas receberem informações sobre as partes de seus corpos. Ela é composta de submodalidades, sendo as principais o tato, a propriocepção (também denominada como cinestesia, é a capacidade de reconhecer a localização espacial do corpo, sua posição e orientação, a força exercida pelos músculos e a posição de cada parte do corpo em relação às demais, sem utilizar a visão), a termossensibilidade e a dor. Estas modalidades de sensação estão divididas em dois sistemas, o sistema epicrítico e o sistema protopático.

O sistema epicrítico é responsável pela percepção do tato fino, da propriocepção consciente, propiciando uma somatotopia precisa, com campos receptores pequenos e unimodais, formados principalmente por mecanorreceptores ligados a fibras periféricas Ia, Ib e A $\beta$ , ligando-se a neurônios de segunda ordem nos núcleos da coluna dorsal e núcleo principal do trigêmeo, utilizando feixes da coluna dorsal.

O sistema protopático é responsável pelo tato grosseiro, a termossensibilidade e a dor, com campos receptores grandes e polimodais, formados principalmente por mecanorreceptores, termorreceptores e quimiorreceptores, ligados a fibras A $\delta$  e C, ligando-se a neurônios de segunda ordem nos cornos dorsais e núcleo espinal do trigêmeo, utilizando feixes da coluna ântero-lateral.

As extremidades receptoras dos sistemas epicrítico e protopático, onde os receptores sensoriais se localizam, são responsáveis pela transdução dos diferentes tipos estímulos em potenciais de ação. Estas extremidades formam especializações morfofuncionais, existindo pelo menos nove tipos de receptores da sensibilidade corporal: terminações livres, corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Pacini, corpúsculos de Ruffini, Discos de Merkel, Bulbos de Krause, folículos pilosos, órgãos tendinosos de Golgi e fusos musculares.

A presença de canais catiônicos de potencial transitório (TRP) nos receptores sensoriais do sistema protopático dos humanos atende aos mecanismos de transdução térmica e química da somestesia e também em estados patológicos inflamatórios e neuropáticos a condições dolorosas. As variações térmicas são discriminadas por pelo menos três tipos de receptores sensoriais: receptores do frio (Corpúsculo de Krause), do calor (Corpúsculo de Ruffini) e da dor (terminações nervosas livres).

Os mecanismos moleculares da transdução mecânica permaneceram desconhecidos até recentemente. Nos mamíferos, o desenvolvimento embrionário, tato, dor, propriocepção, audição, ajuste do tônus vascular e fluxo sanguíneo, o crescimento do pulmão e lesões, a homeostase óssea e muscular, bem como metástase são todos regulados por meio da transdução mecânica.

Para identificar proteínas envolvidas na transdução mecânica, um grupo de pesquisadores da Califórnia buscou identificar uma linhagem de células que possuíssem correntes ativadas mecanicamente, através da aplicação de força na superfície celular através de uma sonda de vidro piezoelétrica e a gravação por patch-clamp dos potenciais evocados. Diversas linhagens de células de roedores foram avaliadas e a linhagem Neuro2A de neuroblastomas de camundongos foi eleita como uma candidata promissora, demonstrando correntes ativadas mecanicamente e uma cinética de adaptação rápida, onde um estímulo contínuo causa diminuição da atividade, causado por permeabilidade catiônica não seletiva.

Uma lista de possíveis alvos proteicos foi elaborada, através da busca de proteínas de membrana de maior ocorrência nesta linhagem Neuro2a, priorizando canais iônicos e proteínas com função desconhecida, medindo os níveis de expressão de transcritos

em larga escala com microarranjos. Após isso, utilizando inativação por RNA de interferência (siRNA) dos genes das proteínas elencadas, um alvo foi correlacionado com a perda dos potenciais evocados mecanicamente, o gene FAM38A, posteriormente nomeado gene Piezo1. Animais vertebrados possuem também outro membro, o gene FAM38B, denominado Piezo2.

Os dois membros de genes da família de canais responsáveis por transdução mecânica possuem perfis distintos de expressão de seus RNA mensageiros em diferentes tecidos de camundongos.

O canal Piezo1 aparece em grande quantidade na pele, enquanto que o canal Piezo 2 aparece em grande quantidade no corno da raiz dorsal. Ambos têm bastante ocorrência nos pulmões e bexiga e em quantidades menores nos demais tecidos. O canal Piezo 1 é um complexo homo-multimérico, possuindo aproximadamente 1,2 megadaltons, com 120 a 160 domínios transmembrana, sendo que cada unidade monomérica possui ao menos 35 domínios transmembrana. Estes canais são bloqueados por vermelho de rutênio, um bloqueador voltagem-dependente policatiônico.

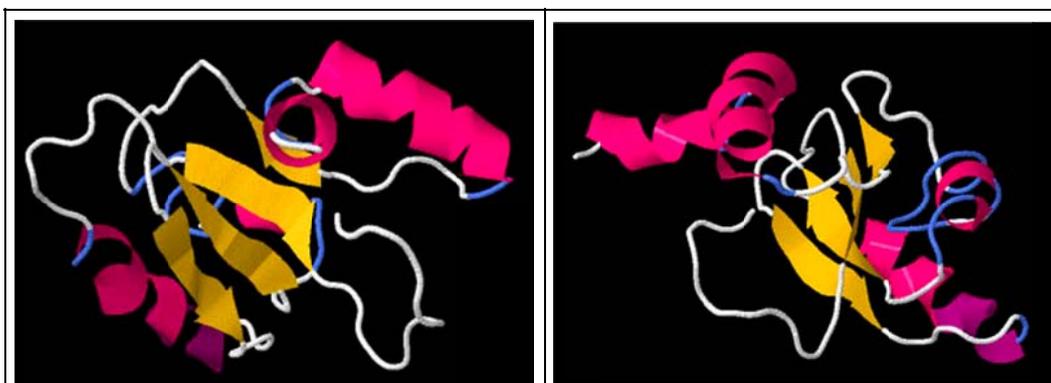


Figura 1: Proteína Piezo 1, unidade monomérica

Larvas de *Drosophila melanogaster* deficientes do gene *Dmpiezo* são viáveis, assim com seus demais estágios, férteis e sem déficit de coordenação. No entanto, através da medida do comportamento de fuga a estímulo nocivo induzido por filamentos Von Frey, estas larvas demonstraram déficit de resposta comportamental. Elas apresentaram o mesmo comportamento que larvas selvagens submetidas a estímulos térmicos e a toques suaves.

Além disso, estímulos inflamatórios também influenciam o comportamento destes canais, pois a atividade do canal piezo2 é aumentada rapidamente por bradicinina, um peptídeo algogênico que induz hiperalgesia mecânica. A amplitude de corrente do canal Piezo2 é aumentada e sua inativação é retardada pela ativação do receptor beta 2 de bradicinina (BDKRB2) em sistemas de expressão heterólogos. Agonistas da proteína quinase A (PKA) e da proteína quinase C (PKC) aumentam a atividade do canal piezo2. Os efeitos mediados por BDKRB2 são abolidos por inibidores de PKA e PKC. As correntes dependentes de transdução mecânica do canal piezo2 em uma classe de neurônios sensoriais são aumentadas 8 vezes por BK via PKA e PKC. Assim, a sensibilização piezo2 pode contribuir para a hiperalgesia mecânica inflamatória mediada por PKA e PKC.

As células de Merkel (discos) foram a primeira evidência in vivo que os canais da família Piezo estão envolvidas na transdução mecânica. Elas são células receptoras ovais encontradas na pele dos vertebrados que têm contatos sinápticos com aferentes somatossensoriais. Eles estão associados com o sentido do tato, a discriminação de toques leves e texturas. Testes de qRT-PCR demonstraram que as células de Merkel expressam Piezo1 e Piezo2, e que o canal Piezo2, necessário para a transdução mecânica, encontra-se

---

enriquecido em células de Merkel em comparação com as células epidérmicas totais, que compreendem predominantemente queratinócitos. A ablação genética condicional nas células de Merkel forneceram camundongos com déficit comportamental a estímulos mecânicos suaves, de pouca força, mas que respondiam normalmente a estímulos mecânicos mais fortes. Desta maneira, o canal Piezo 2 é componente do sistema epicrítico.

O canal Piezo1 é expresso em células endoteliais de vasos sanguíneos em desenvolvimento de camundongos. Embriões deficientes do canal Piezo1 morrem durante a gestação com defeitos de remodelação vascular, um processo criticamente influenciado pelo fluxo de sangue. O canal Piezo1 é ativado pela tensão de cisalhamento, o principal tipo de força mecânica experimentado pelas células endoteliais em resposta ao fluxo de sangue. Além disso, a perda de Piezo1 nas células endoteliais leva ao déficit de fibras de estresse (alinhamento celular sob estresse laminar de cisalhamento) e orientação celular em resposta ao teste de cisalhamento, que liga a transdução mecânica do canal Piezo1 à regulação da morfologia celular.

Estes avanços no entendimento da somestesia se desenvolveram nos últimos quatro anos, com a utilização das mais avançadas técnicas de biologia molecular disponíveis. Ainda há muito que ser explorado, sobretudo com o desenvolvimento atual de novas metodologias de agregar procedimentos de high throughput screening à procura de novos alvos envolvidos na transdução mecânica. Isso levará a novos avanços no estudo da Dor.

#### Referências:

- LENT, R. *Cem Bilhões de Neurônios*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2002. v. 1. 698p.
- Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, Dubin AE, Patapoutian A. *Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels*. Science. 2010; 330(6000):55-60.
- Kim SE, Coste B, Chadha A, Cook B, Patapoutian A. *The role of Drosophila Piezo in mechanical nociception*. Nature. 2012, 483(7388):209-12.
- Dubin AE, Schmidt M, Mathur J, Petrus MJ, Xiao B, Coste B, Patapoutian A. *Inflammatory signals enhance piezo2-mediated mechanosensitive currents*. Cell Rep. 2012, 2(3):511-7.
- Woo SH, Ranade S, Weyer AD, Dubin AE, Baba Y, Qiu Z, Petrus M, Miyamoto T, Reddy K, Lumpkin EA, Stucky CL, Patapoutian A. *Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction*. Nature. 2014, 509(7502):622-6.
- Ranade SS, Qiu Z, Woo SH, Hur SS, Murthy SE, Cahalan SM, Xu J, Mathur J, Bandell M2, Coste B, Li YS, Chien S, Patapoutian A. *Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014, 111(28):10347-52.

---

\* Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB