



REVISÃO NARRATIVA DO GENE FNDC5 E DA IRISINA: ASPECTOS ESTRUTURAIS, FILOGENÉTICOS E FUNCIONAIS

Davi de Almeida Bastos¹, Carlos Augusto Lucas Brandão², Marcelo Trotte Motta^{1,2}

¹Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Brasil
(davibastosd@gmail.com)

²Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Brasil

Resumo: O gene FNDC5 codifica a proteína precursora da irisina, miocina liberada pelo músculo esquelético em resposta ao exercício físico. Esta revisão narrativa aborda aspectos estruturais, filogenéticos e funcionais do FNDC5, evidenciando conservação evolutiva ampla entre metazoários e destacando a singular mutação no códon de início em homínídeos.

Palavras-chave: FNDC5; Irisina; Metabolismo; Filogenia; Evolução Molecular.

INTRODUÇÃO

O gene FNDC5 (Fibronectin Type III Domain Containing 5) e seu produto proteico, a irisina, representam um dos eixos de sinalização músculo-tecido mais estudados na última década. Inicialmente identificado por dois grupos independentes em 2002 (Ferrer-Martínez, Ruiz-Lozano e Chien; Teufel et al.), o gene permaneceu pouco explorado até que Boström et al. (2012) demonstraram que a proteína FNDC5 é clivada proteoliticamente pelo exercício físico, liberando um hormônio peptídico de 112 aminoácidos denominado irisina, capaz de promover o processo de "browning" do tecido adiposo branco e estimular a termogênese.

A análise filogenética do FNDC5 revela conservação evolutiva notável entre os vertebrados, com alta identidade de sequência dos resíduos de aminoácidos da irisina entre humanos, camundongos, ratos e bovinos, e com presença do gene desde invertebrados até mamíferos. Contudo, aspectos singulares marcam a história evolutiva do gene, como a ausência em anfíbios e, especialmente, a mutação ATG→ATA no códon de início na linhagem homínídea.

Esta revisão narrativa tem por objetivo sintetizar os conhecimentos atuais sobre o gene FNDC5, abrangendo: (1) sua descoberta e contextualização histórica; (2) sua estrutura gênica e proteica; (3) estrutura tridimensional da irisina; (4) seu parálogo FNDC4; e (5) sua conservação filogenética ao longo do reino animal.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica sobre o gene FNDC5 e a proteína irisina. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados

PubMed/MEDLINE, Google Scholar e ScienceDirect, utilizando os termos: "FNDC5", "irisin", "fibronectin type III domain-containing protein 5", "phylogeny", "molecular evolution" e "myokine", com ênfase nos estudos recentes (publicados entre 2002 e 2024). Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas e trabalhos filogenéticos que abordavam aspectos estruturais, evolutivos e funcionais do FNDC5. Dados filogenéticos foram obtidos a partir de análises genômicas comparativas disponíveis na literatura. A síntese das informações foi organizada tematicamente, seguindo a progressão evolutiva das espécies estudadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Descoberta e Contextualização Histórica:

O gene FNDC5 foi identificado independentemente em 2002 por Ferrer-Martínez, Ruiz-Lozano e Chien (2002), que o denominaram PeP e descreveram sua expressão no músculo esquelético embrionário, e por Teufel et al. (2002), que o denominaram Frp2 (atual FNDC5) e observaram expressão predominante no cérebro embrionário e coração adulto. Inicialmente, sua secreção e relação com o exercício físico não foram investigadas. Posteriormente, Boström et al. (2012) demonstraram que o exercício induz a expressão de FNDC5 via PGC-1 α , em que a proteína é clivada proteoliticamente (figura 1) liberando seu ectodomínio FNIII na circulação como um hormônio de 112 aminoácidos (~12 kDa), denominado Irisina (em referência à deusa mensageira grega Íris) hormônio associado ao browning do tecido adiposo branco e ao aumento da síntese mitocondrial e da expressão de UCP1.

2. Estrutura Gênica e Proteica do FNDC5:



Em humanos, o gene FNDC5 está localizado no cromossomo 1 (1p35.1), é composto por seis exons e cinco íntrons, abrangendo 8,47 kbp, e codifica uma proteína de 219 aminoácidos (aa). A proteína FNDC5 apresenta cinco regiões estrutural e funcionalmente distintas: (1) um peptídeo sinal de 28 aa; (2) um domínio fibronectina tipo III (FNIII) de 93 aa; (3) um peptídeo Linker de 30 aa; (4) um segmento transmembrana de 19 aa; e (5) uma região intracelular de 39 aa (figura 2). O domínio FNIII corresponde à porção extracelular que, após clivagem proteolítica mediada ao menos parcialmente por ADAM10 (Yu et al., 2019; Zerlotin et al., 2023), é liberada como irisina (Maak et al., 2021; Erickson, 2013; Pukajło et al., 2015; Schumacher et al., 2013).

3. Estrutura Tridimensional da Irisina:

Schumacher et al. (2013) determinaram, por cristalografia de raios X (2,28 Å), a estrutura do ectodomínio da FNDC5. A irisina madura (~112 aa) apresenta estrutura do tipo sanduíche β (β -sandwich), composta por duas folhas β antiparalelas empacotadas face a face. De maneira única entre os domínios FNIII conhecidos, a irisina forma um homodímero (figura 3) em que as fitas β C' de cada monômero se associam, gerando uma folha β antiparalela contínua de oito fitas. A proteína ainda sofre N-glicosilação nas posições Asn-7 e Asn-52, essencial para sua estabilização, clivagem e secreção (Nie; Liu, 2017).

4. FNDC4:

O FNDC4 é o parálogo evolutivamente mais próximo do FNDC5, compartilhando arquitetura proteica semelhante e elevada identidade nos domínios FNIII e transmembrana (Frühbeck et al., 2020; Bosma et al., 2016). Assim como o FNDC5, sofre clivagem proteolítica, liberando a forma solúvel sFNDC4 (Bosma et al., 2016). A sFNDC4 exerce funções anti-inflamatórias, regula a homeostase glicêmica, estimula o *browning* e a biogênese mitocondrial, inibe a osteoclastogênese, promove a diferenciação de células satélites musculares e apresenta efeito cardioprotetor. No câncer, seu papel varia conforme o tipo tumoral, estando associado tanto à progressão quanto à supressão tumoral (Georgiadi et al., 2021; Frühbeck et al., 2020; Lv et al., 2018; Wang et al., 2020; Zhang et al., 2025; Camacho et al., 2022; Li et al., 2023; Li et al., 2026).

5. Conservação Filogenética e Evolução Molecular:

5.1 Invertebrados:

Por muito tempo considerado exclusivo de vertebrados, o FNDC5 teve esse paradigma revisado em 2023 quando Titos et al. identificaram, em *Drosophila melanogaster*, o gene Iditarod (Idit), homólogo ao precursor FNDC5/irisina. O

mapeamento de domínios e análises filogenéticas confirmaram que o Idit compartilha o domínio fibronectina III semelhante à irisina e uma região transmembrana com o FNDC5 de vertebrados. Funcionalmente, a deficiência de Idit comprometeu a resistência ao exercício e a tolerância ao frio em moscas, enquanto a superexpressão aumentou a resistência. O gene também se mostrou necessário para a autofagia cardíaca induzida pelo exercício, indicando que essas funções foram estabelecidas antes da divergência de vertebrados e invertebrados (Titos et al., 2023).

5.2 Peixes Teleósteos:

Em peixes teleósteos, o FNDC5 está presente e é funcionalmente ativo, com perfil estrutural geral preservado, mas com divergência substancial na sequência de resíduos de aminoácidos em relação aos mamíferos. Em *Oreochromis niloticus* (tilápia do Nilo), o cDNA completo do FNDC5 possui organização modular praticamente idêntica à dos vertebrados superiores (Chan; Cheng, 2016). A irisina de teleósteos é mais divergente em relação à de mamíferos do que estes entre si, refletindo o maior tempo de separação evolutiva, mas a associação funcional com o eixo do exercício é preservada. Em carpa comum (*Cyprinus carpio*), Yang et al. (2021) isolaram duas cópias do gene (FNDC5a e FNDC5b), com cDNAs que codificam proteínas de 221 e 207 aa. As duas cópias exibem padrões de expressão distintos (FNDC5a: abundante no encéfalo e gônadas; FNDC5b: predominante no encéfalo) e respondem diferencialmente a protocolos de jejum/realimentação e tolerância à glicose, indicando subfuncionalização pós-duplicação.

5.3 Anfíbios:

A literatura descreve ausência completa do gene FNDC5 nos anfíbios. Maak et al. (2021) confirmaram por buscas sistemáticas em bases de dados genômicas que o locus FNDC5 está ausente em anuros e urodelos, um caso de perda gênica secundária linhagem-específica. O metabolismo de baixa intensidade característico dos anfíbios ectotérmicos pode ter relaxado a pressão seletiva para manutenção do gene, favorecendo sua perda sem custo adaptativo significativo. Essa hipótese, contudo, carece de investigação formal.

5.4 Répteis e Aves:

Em aves, o gene FNDC5 está presente e é funcional, com três substituições conservativas de aminoácidos em relação à sequência de mamíferos placentários, documentadas em *Gallus gallus* por Boström et al. (2012). A presença do gene em répteis e aves confirma que a perda em anfíbios foi um evento independente e linhagem-específico. A distribuição filogenética fragmentada (presente em peixes e amniotas, ausente

em anfíbios) é assinatura típica de perda secundária no ancestral dos anfíbios modernos (Maak et al., 2021).

5.5 Mamíferos Não-Primatas:

Entre os mamíferos, o FNDC5 exibe padrão de conservação extraordinário identidade de 100% (ou próxima disso) do peptídeo irisina entre camundongos, ratos e bovinos (espécies cujos ancestrais divergiram há mais de 85 milhões de anos) refletindo intensa seleção purificadora (Boström et al., 2012; Schumacher et al., 2013). Em suínos (*Sus scrofa*), o gene apresenta cinco transcritos capazes de produzir irisinas intactas, com conservação funcional no adiposo branco (Zhang et al., 2017) e correlação com tipos de fibras musculares (Men et al., 2021). Em bubalinos (*Bubalus bubalis*), análises de docking molecular identificaram afinidade do FNDC5/irisina por receptores gonadais, sugerindo funções não clássicas conservadas entre ungulados (Wu et al., 2021).

5.6 Mamíferos Primatas Não-Hominídeos:

Entre os primatas não-humanos, o FNDC5 exibe altíssima conservação em relação ao gene humano. Em macacos rhesus (*Macaca mulatta*), a homologia situa-se entre 96–100% segundo a região analisada. Crucialmente, chimpanzés (*Pan troglodytes*), gorilas (*Gorilla gorilla*) e gibões mantêm o códon de início canônico ATG, ausente apenas em humanos (Maak et al., 2021). Essa constatação foi corroborada independentemente por Komolka et al. (2014), que confirmaram explicitamente que grandes primatas africanos possuem o sinal AUG regular, evidenciando que a substituição ATG→ATA é evento exclusivo posterior à divergência da linhagem Homo.

5.7 Mamíferos Primatas Hominídeos:

O aspecto mais singular da evolução do FNDC5 em vertebrados é a substituição ATG→ATA no códon de início na linhagem hominídea. Em todos os mamíferos, exceto os da linhagem Homo, o gene possui ATG como códon de início. Em humanos, este foi substituído por ATA (isoleucina), normalmente incapaz de iniciar tradução eficientemente (Maak et al., 2021). Esse impacto foi evidenciado por Raschke et al. (2013), que demonstraram que a proteína traduzida a partir do códon ATA correspondia a apenas 1% do nível proteico gerado a partir do códon ATG canônico.

O códon ATA também está presente nos genomas de Neandertais e Denisovanos, indicando que a mutação ocorreu no ancestral comum de humanos modernos, Neandertais e Denisovanos.

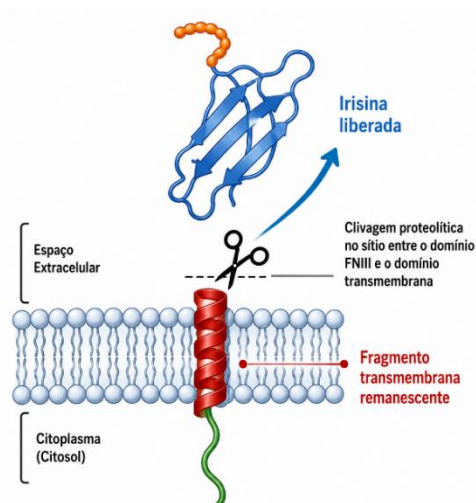


Figura 1. Clivagem da Irisina- Imagem gerada via Inteligência Artificial

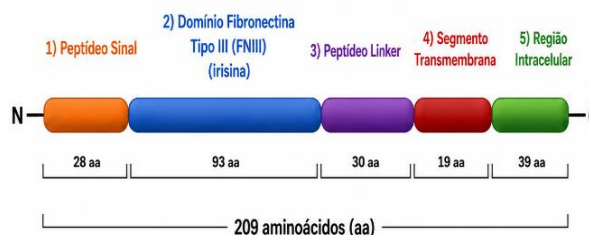


Figura 2. Arquitetura de Domínios da Proteína FNDC5-Imagem gerada via Inteligência Artificial

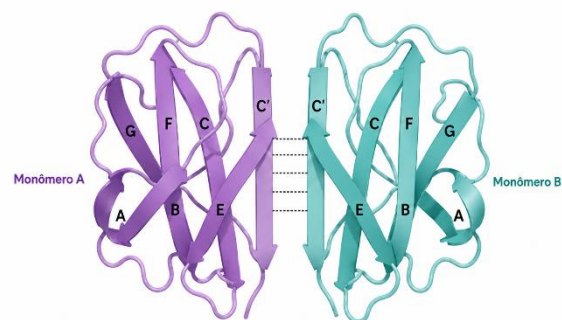


Figura 3. Homodímero de Irisina- Imagem gerada via Inteligência Artificial

CONCLUSÃO

O gene FNDC5 e sua miocina derivada, a irisina, constituem um sistema de sinalização evolutivamente conservado desde invertebrados, com papéis ancestrais na autofagia, na fisiologia do exercício e na adaptação ao frio. A alta conservação do peptídeo



irisina entre humanos, camundongos, ratos e bovinos reflete intensa pressão de seleção purificadora, enquanto a perda secundária do gene na linhagem dos anfíbios configura uma exceção linhagem-específica notável. A mutação ATG→ATA no códon de início do FNDC5 em hominídeos, compartilhada com Neandertais e Denisovanos mas ausente em todos os demais mamíferos e primatas não-humanos, representa o achado evolutivo mais singular do gene. O parálogo FNDC4, por sua vez, amplia o espectro funcional da família ao exercer papéis anti-inflamatórios, metabólicos e oncológicos distintos do FNDC5.

AGRADECIMENTOS

Registro meus sinceros agradecimentos ao Laboratório de Fisiologia Animal Comparada (LAFISA) da UEFS por todo o apoio oferecido. Em especial, agradeço ao professor Dr. Carlos Augusto Lucas Brandão pelo incentivo constante, pela oportunidade concedida, pela confiança depositada em mim e por compartilhar generosamente seus conhecimentos, fundamentais para meu crescimento acadêmico e para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- BOSMA, M. et al. FNDC4 acts as an anti-inflammatory factor on macrophages and improves colitis in mice. *Nature*, Londres, v. 534, n. 7607, p. 372–376, 2016.
- BOSTRÖM, P. et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, Londres, v. 481, n. 7382, p. 463–468, 2012.
- CAMACHO, M. et al. Prognostic value of transcriptional expression of fibronectin type III domain-containing 4 (FNDC4) in head and neck carcinoma patients treated with chemoradiotherapy. *Clinical and Translational Oncology*, Berlim, v. 24, n. 11, p. 2175–2180, 2022.
- CHAN, C.-Y.; CHENG, C.-H. K. Irisin inhibition of growth hormone secretion in cultured tilapia pituitary cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, Amsterdam, v. 439, p. 395–406, 2017.
- ERICKSON, H. P. Irisin and FNDC5 in retrospect: an exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte*, Abingdon, v. 2, n. 4, p. 289–293, 2013.
- FERRER-MARTÍNEZ, A.; RUIZ-LOZANO, P.; CHIEN, K. R. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Developmental Dynamics*, Hoboken, v. 224, n. 2, p. 154–167, 2002.
- FRÜHBECK, G. et al. FNDC4, a novel adipokine that reduces lipogenesis and promotes fat browning in human visceral adipocytes. *Metabolism: Clinical and Experimental*, Nova York, v. 108, p. 154261, 2020.
- GEORGIADI, A. et al. Orphan GPR116 mediates the insulin sensitizing effects of the hepatokine FNDC4 in adipose tissue. *Nature Communications*, Londres, v. 12, n. 1, p. 2999, 2021.
- KOMOLKA, K. et al. Locus characterization and gene expression of bovine FNDC5: is the myokine irisin relevant in cattle? *PLoS ONE*, São Francisco, v. 9, n. 1, e88060, 2014.
- LI, J. et al. FNDC4 drives metastasis and immune evasion in pancreatic cancer. *Cancer Research*, Philadelphia, v. 86, n. 2, p. 349–366, 2026.
- LI, N. et al. Overexpression of FNDC4 constrains hepatocellular carcinoma progression by promoting cell apoptosis and inhibiting cell growth. *Journal of Cancer*, Sydney, v. 14, n. 18, p. 3416–3428, 2023.
- LV, Z.-T. et al. FNDC4 inhibits RANKL-induced osteoclast formation by suppressing NF- κ B activation and CXCL10 expression. *BioMed Research International*, Londres, v. 2018, p. 3936257, 2018.
- MAAK, S. et al. Progress and challenges in the biology of FNDC5 and irisin. *Endocrine Reviews*, Washington, v. 42, n. 4, p. 436–456, 2021..
- MEN, X.-M. et al. FNDC5 expression closely correlates with muscle fiber types in porcine longissimus dorsi muscle and regulates myosin heavy chains (MyHCs) mRNA expression in C2C12 cells. *PeerJ*, São Francisco, v. 9, e11065, 2021.
- NIE, Y.; LIU, D. N-Glycosylation is required for FNDC5 stabilization and irisin secretion. *Biochemical Journal*, Londres, v. 474, n. 18, p. 3167–3177, 2017.
- PUKAJŁO, K. et al. Iryzyna – nowy mediator homeostazy energetycznej. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, Wrocław, v. 69, p. 233–242, 2015.
- RASCHKE, S. et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS ONE*, São Francisco, v. 8, n. 9, p. e73680, 2013.
- SCHUMACHER, M. A. et al. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *Protein Science*, Hoboken, v. 22, n. 12, p. 1775–1784, 2013.



- TEUFEL, A. et al. Frp1 and Frp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene*, Amsterdam, v. 297, n. 1–2, p. 79–83, 2002.
- TITOS, I. et al. Iditarod, a Drosophila homolog of the irisin precursor FNDC5, is critical for exercise performance and cardiac autophagy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Washington, v. 120, n. 39, e2220556120, 2023.
- WANG, Z. et al. Fibronectin type III domain-containing 4 promotes the migration and differentiation of bovine skeletal muscle-derived satellite cells via focal adhesion kinase. *Cell Adhesion & Migration*, Filadélfia, v. 14, n. 1, p. 152–163, 2020.
- WU, S. et al. Comparative genomic characterization of buffalo fibronectin type III domain proteins: exploring the novel role of FNDC5/irisin as a ligand of gonadal receptors. *Biology*, Basel, v. 10, n. 11, p. 1207, 2021.
- YANG, J. et al. Molecular identification of FNDC5 and effect of irisin on the glucose metabolism in common carp (*Cyprinus carpio* L.). *General and Comparative Endocrinology*, Amsterdam, v. 301, p. 113663, 2021.
- YU, Q. et al. FNDC5/irisin inhibits pathological cardiac hypertrophy. *Clinical Science*, Londres, v. 133, n. 5, p. 611–627, 2019.
- ZERLOTIN, R. et al. Elevated expression of ADAM10 in skeletal muscle of patients with idiopathic inflammatory myopathies could be responsible for FNDC5/irisin unbalance. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 24, n. 3, p. 2469, 2023.
- ZHANG, X. et al. FNDC4 prevents aging-related cardiac dysfunction by restoring AMPK α /PPAR α -dependent mitochondrial function. *JACC: Basic to Translational Science*, Washington, v. 10, n. 7, p. 101222, 2025.
- ZHANG, Y. et al. FNDC5 promotes adipogenesis and browning in porcine adipocytes. *Animal Genetics*, Oxford, v. 48, n. 2, p. 228–235, 2017.