

INTRODUCCION A LA BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR

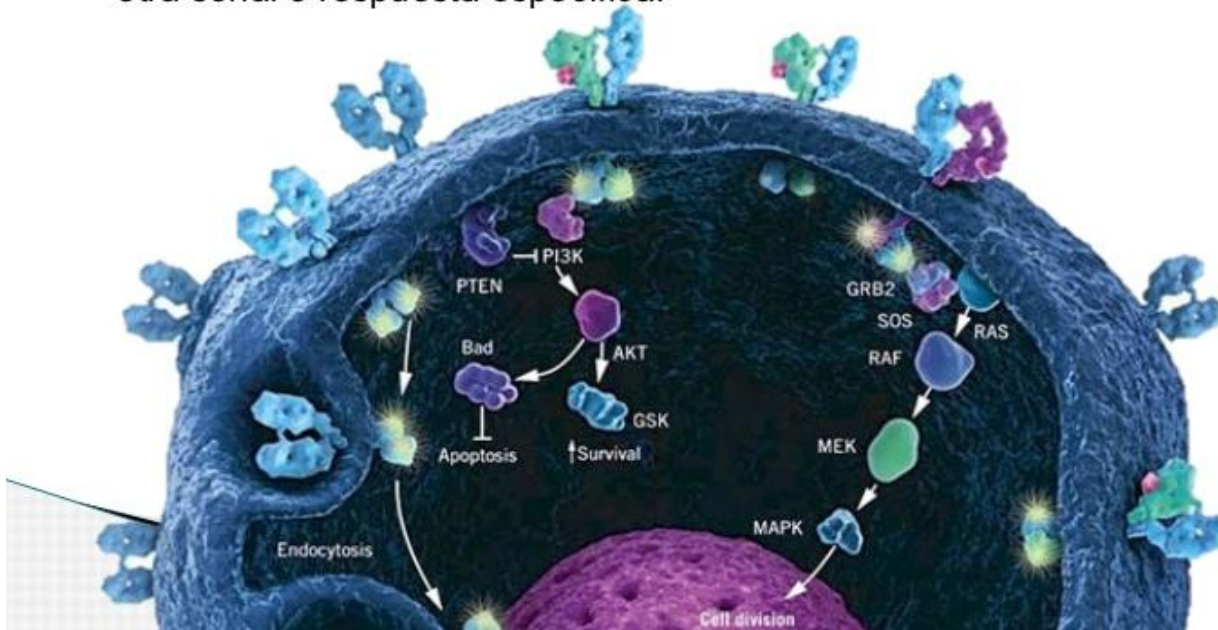
“Señalización Celular”



12-6-2017

Qué es señalización Celular?

Se refiere al conjunto de procesos o etapas que ocurren de forma concatenada por el que una célula convierte una determinada señal o estímulo, de origen extra o intracelular, en otra señal o respuesta específica.



Señal/estímulo
(Químico,
mecánico,
lumínico, etc.)



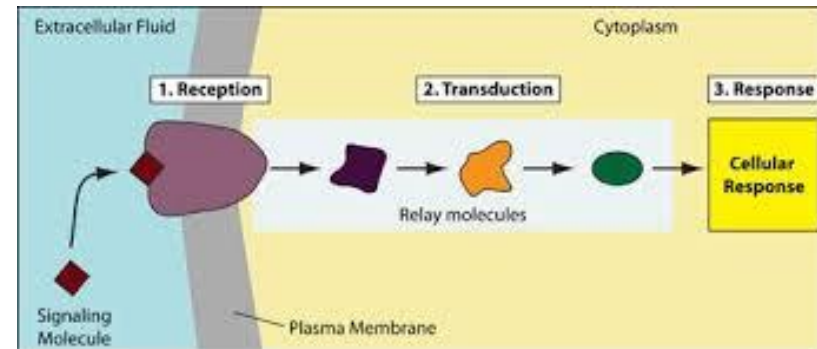
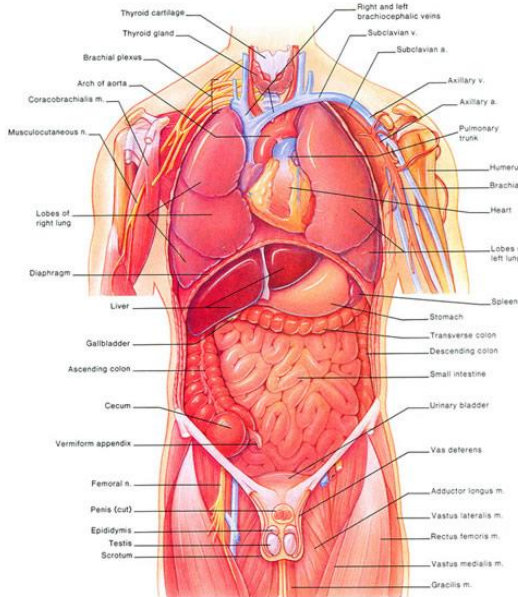
**Transducción de la
señal (suele haber
amplificación de la
misma)**



Respuesta celular

Señalización Celular

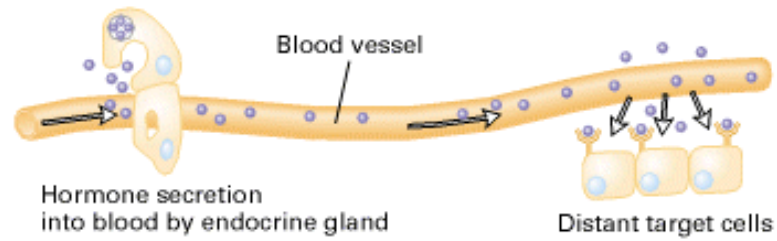
- Complejo sistema de comunicación que gobierna la actividad celular.
- Clave para organismos unicelulares y multicelulares.
- En organismos superiores (múltiples tejidos, órganos, aparatos y sistemas) el grado de complejidad y la necesidad de coordinar funciones es mayor.
- Señalización intercelular (extracelular) e intracelular.
- Desregulación en procesos patológicos.



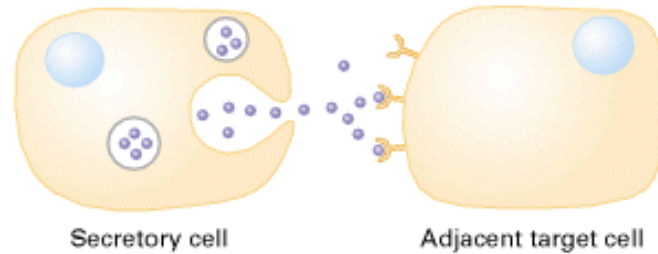
La comunicación mediante señales extracelulares presenta 6 pasos:

- 1- Síntesis
- 2- Liberación de la molécula señal por la célula productora
- 3- Transporte de la señal hacia la célula objetivo
- 4- Detección de la señal por una proteína receptora específica
- 5- Cambio del metabolismo, la función o el desarrollo de la célula objetivo
- 6- Eliminación de la señal

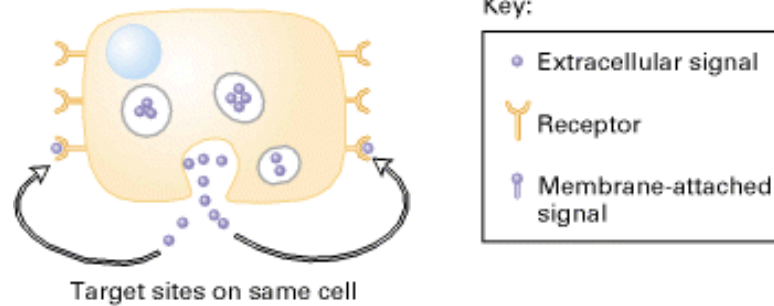
(a) Endocrine signaling



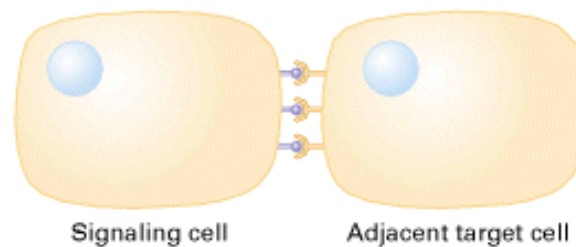
(b) Paracrine signaling



(c) Autocrine signaling

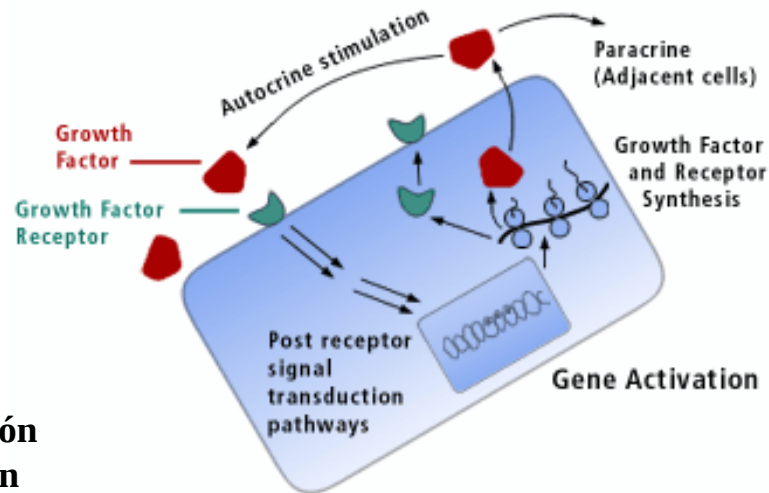


(d) Signaling by plasma membrane-attached proteins

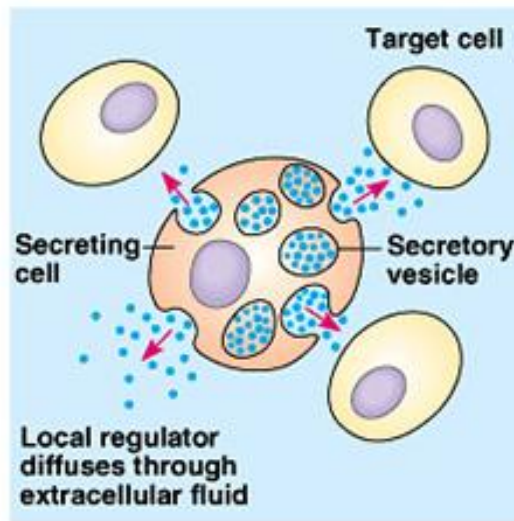


-Extracelular...proteínas ancladas a la MEC

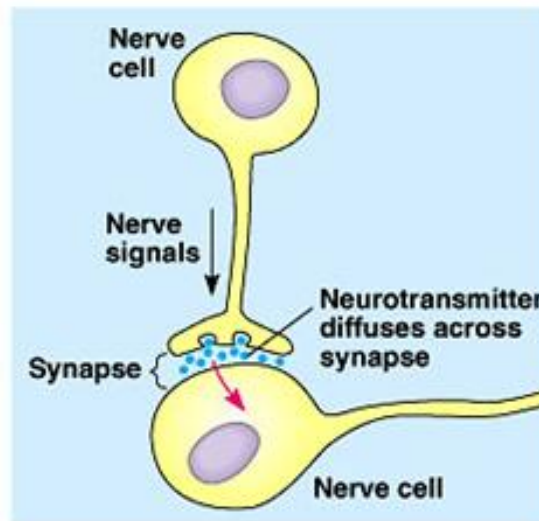
Cell Signaling



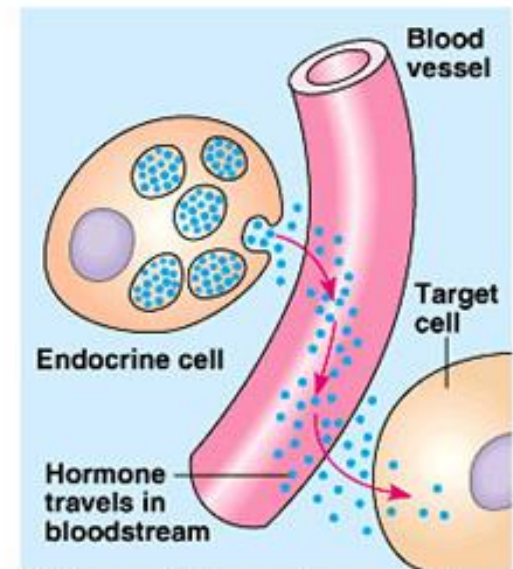
- Distintos tipos de regulación
- Distintos tiempos de acción



Paracrine signaling



Synaptic signaling

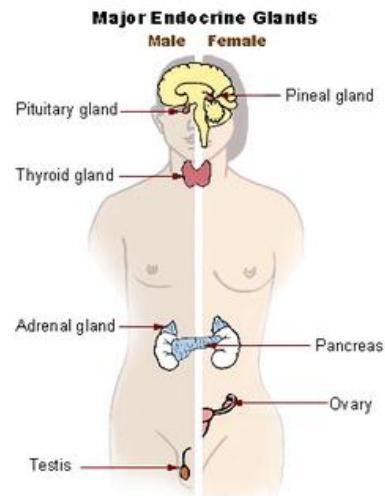


(b) Long distance (hormonal) signaling

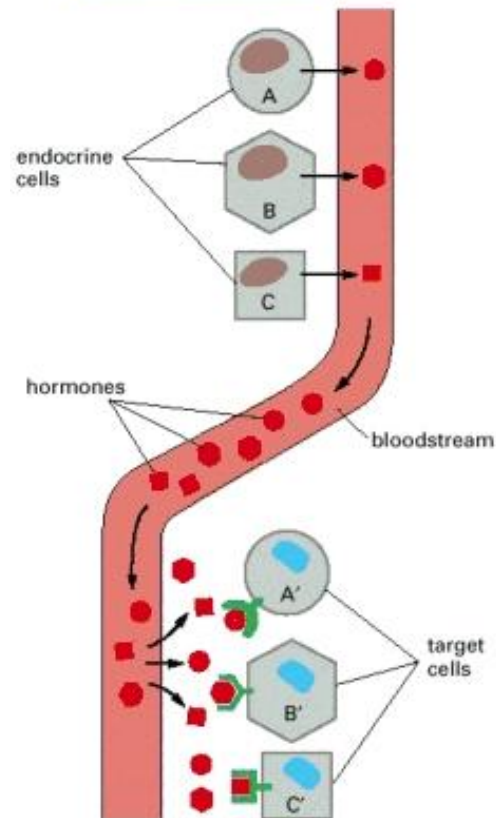
endocrine signaling

paracrine signaling

(a) Local signaling

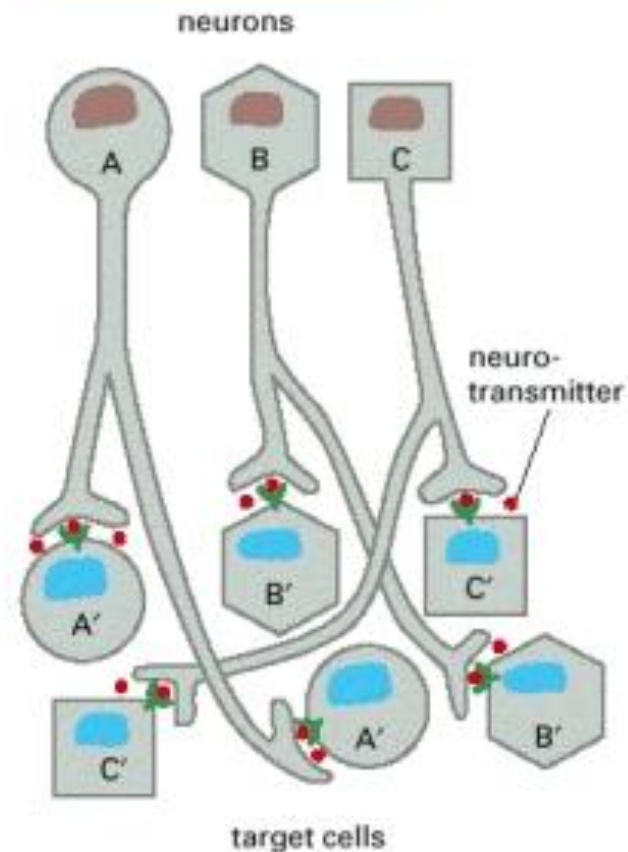


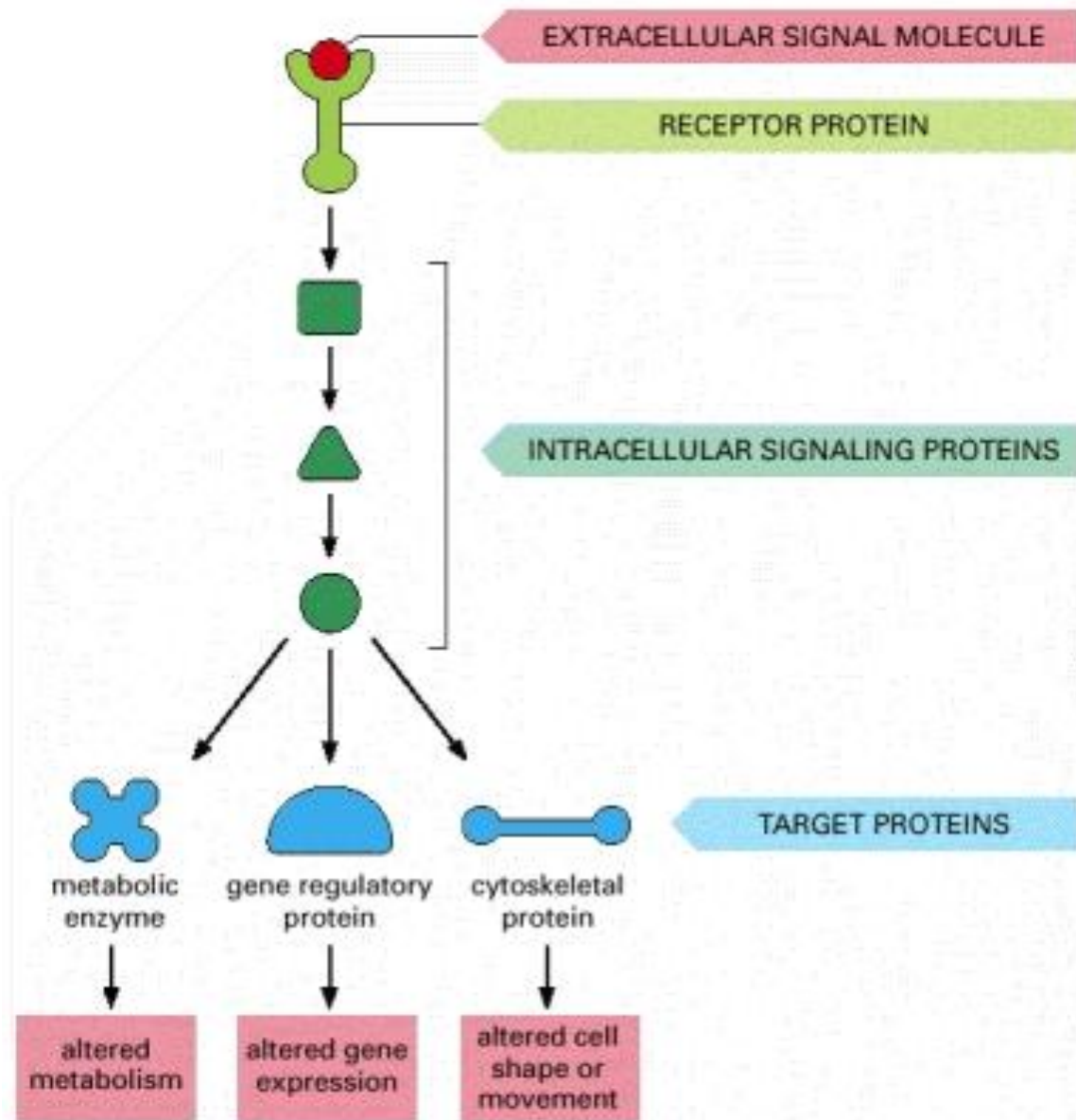
(A) ENDOCRINE SIGNALING

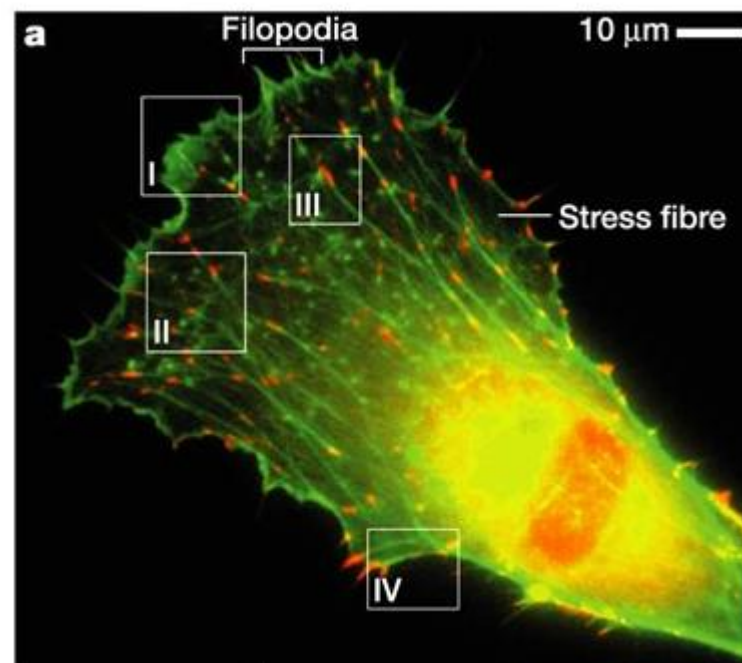
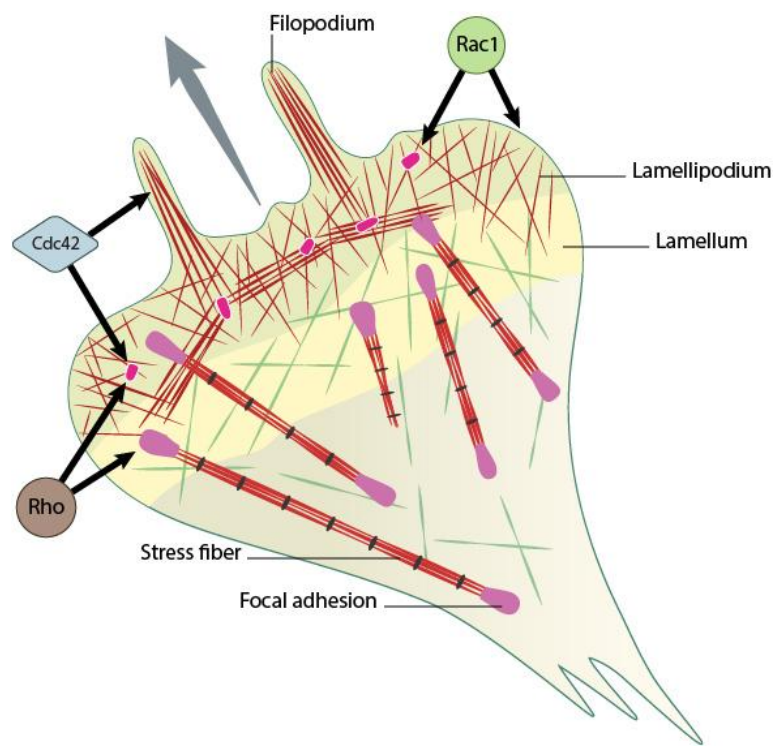
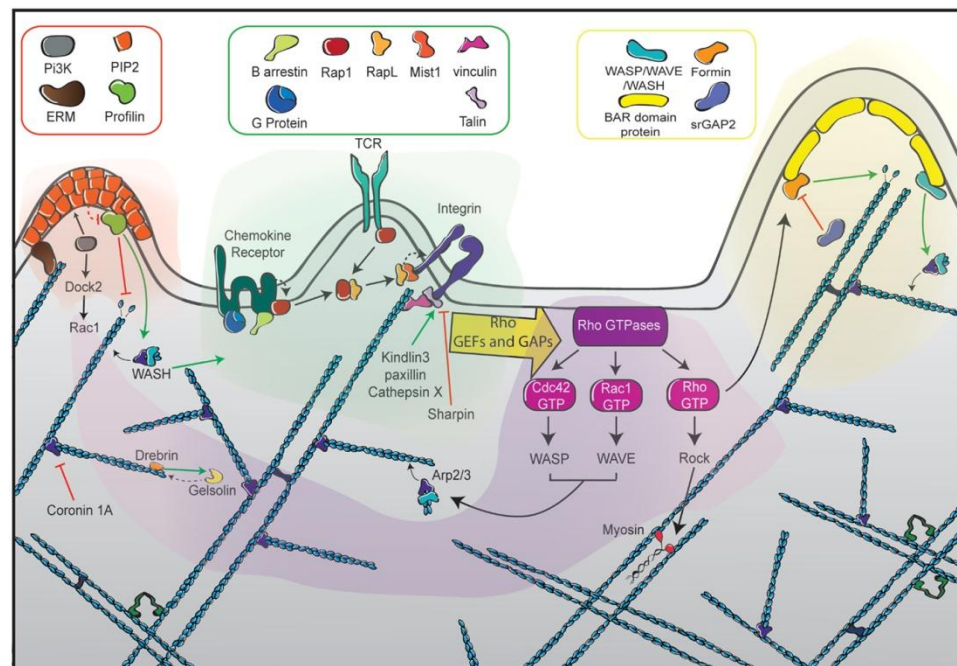
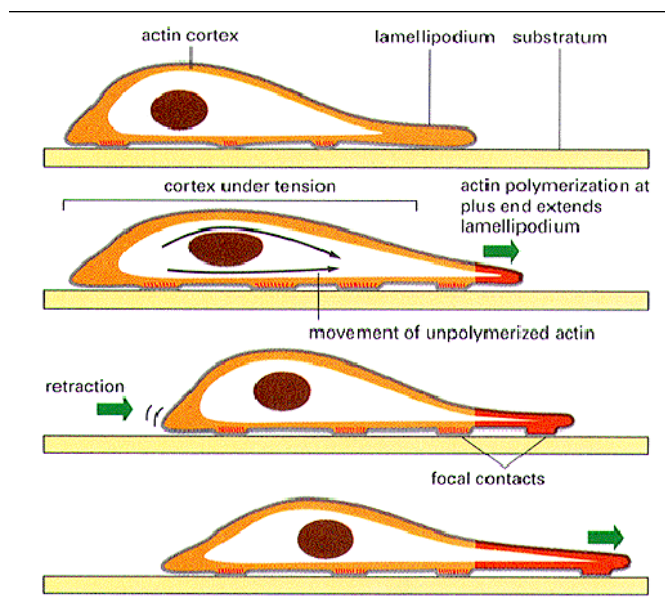


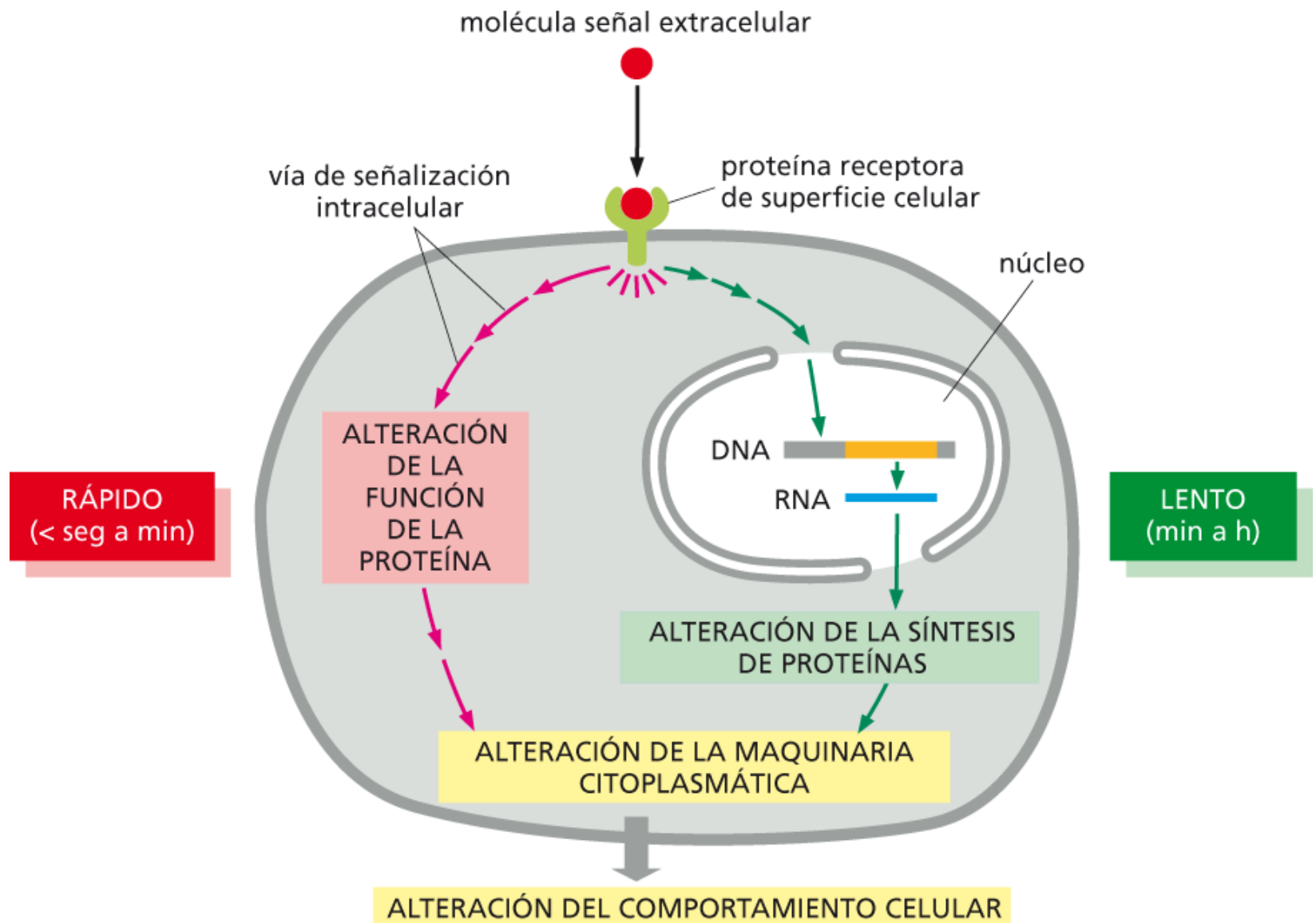
- Células diana específicas
- Patrón de expresión génica característico
- Respuesta específica
- Distintos tiempo de generación de respuesta y de duración de respuesta.

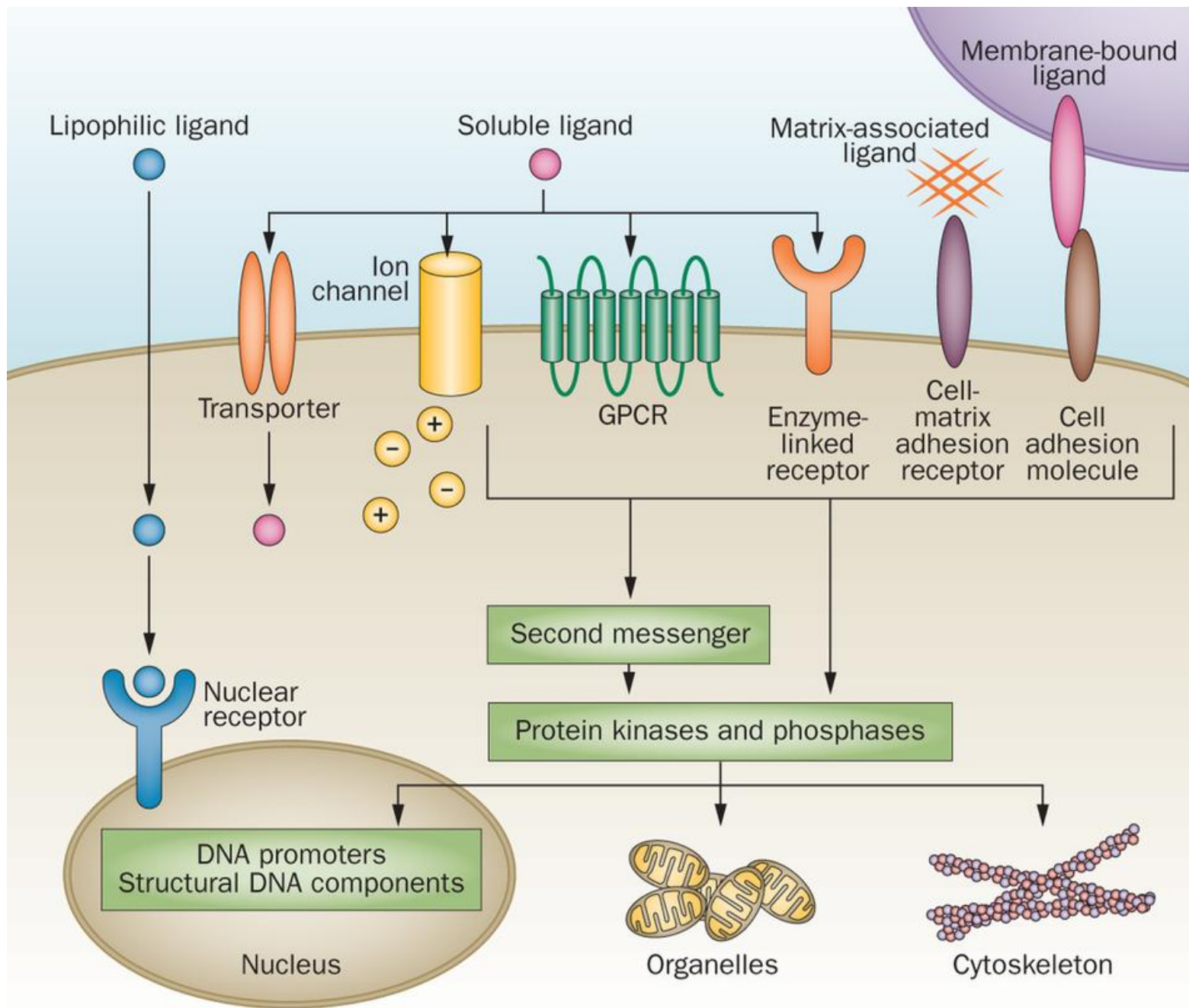
(B) SYNAPTIC SIGNALING

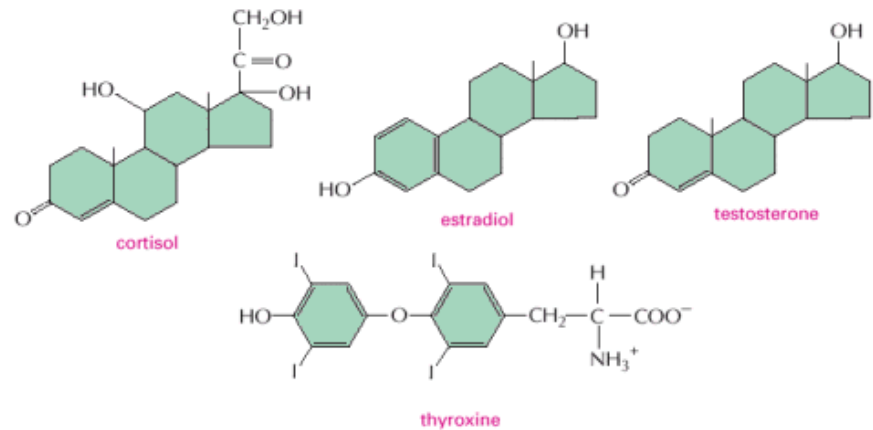
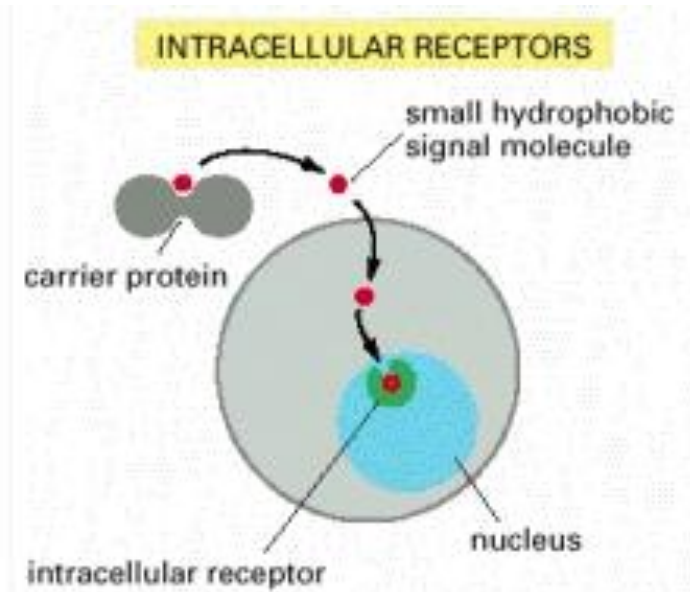
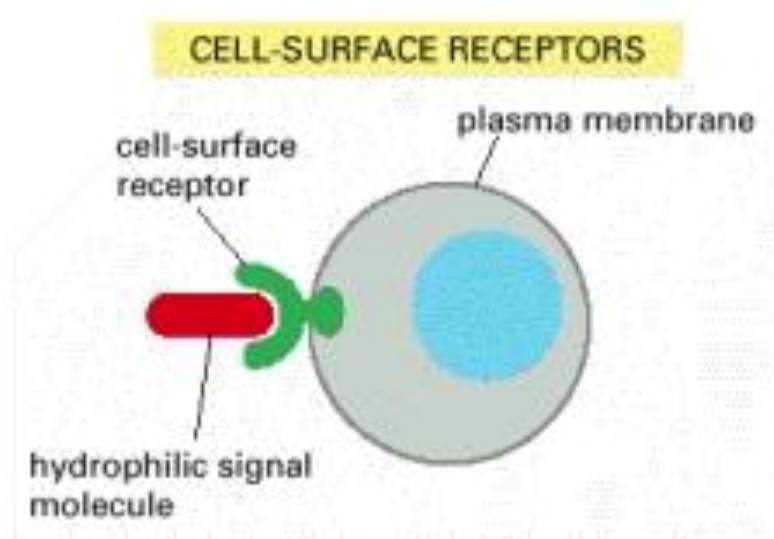
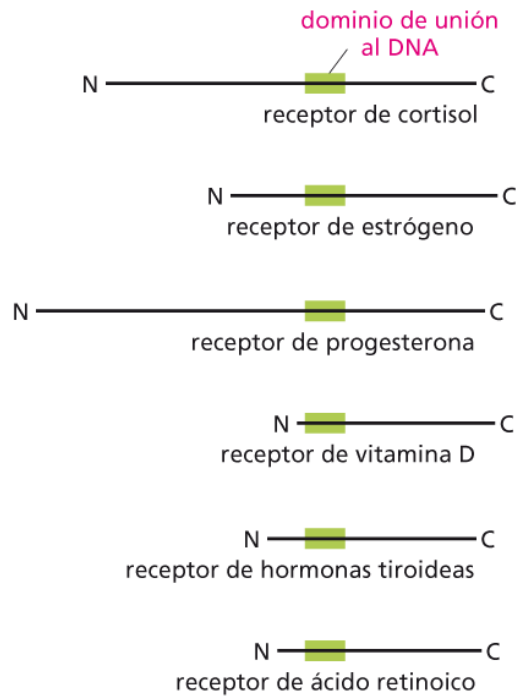




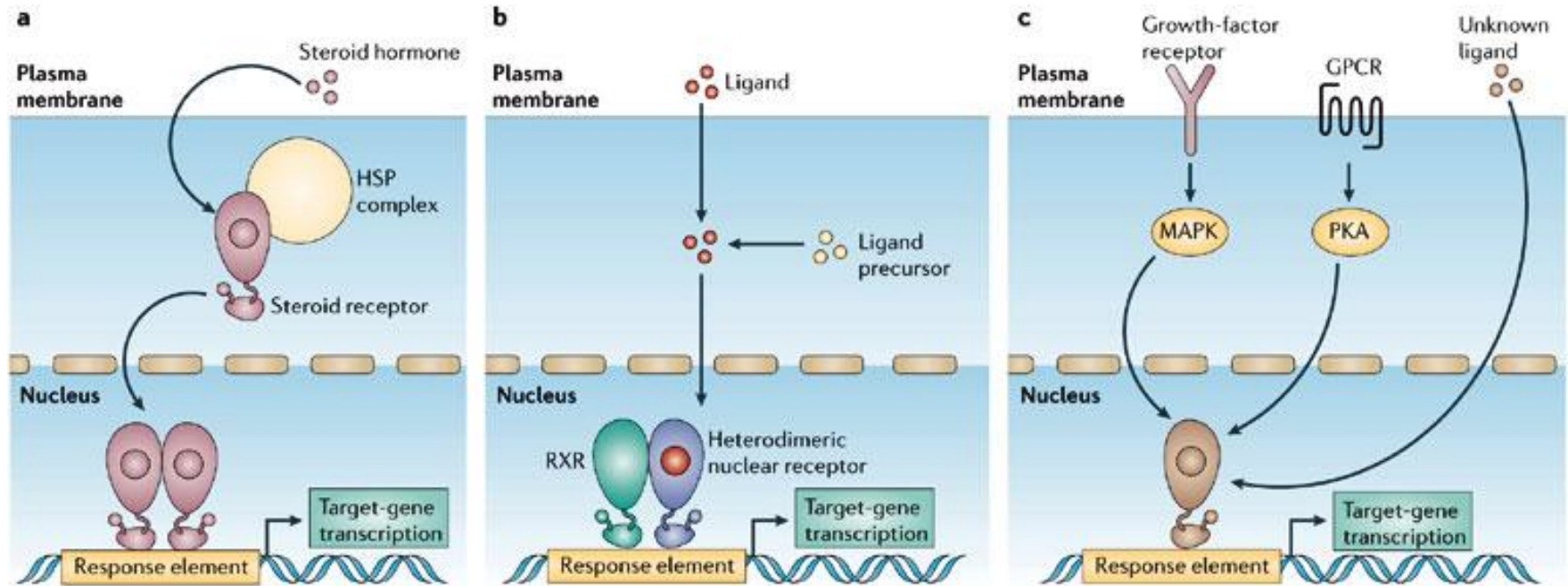








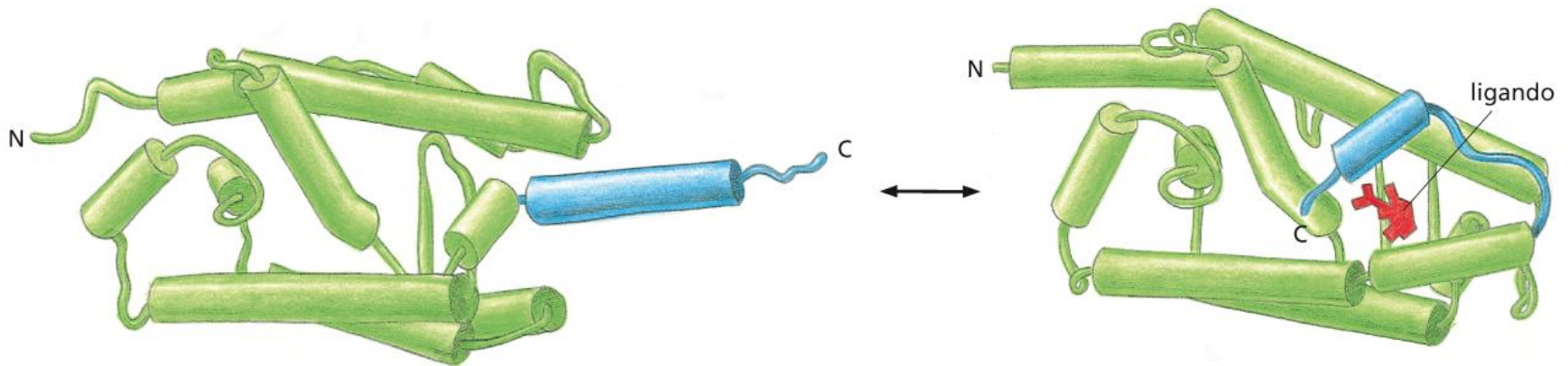
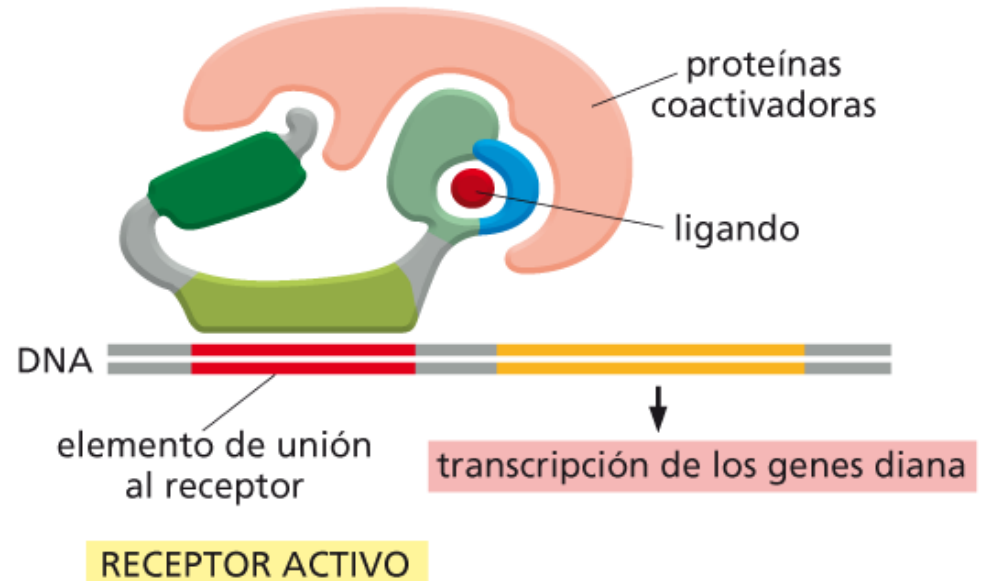
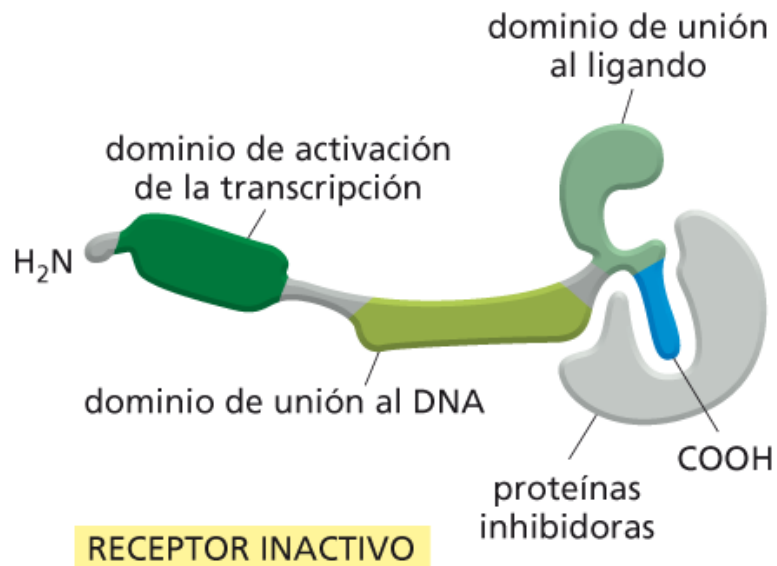
Naturaleza hidrofóbica del ligando



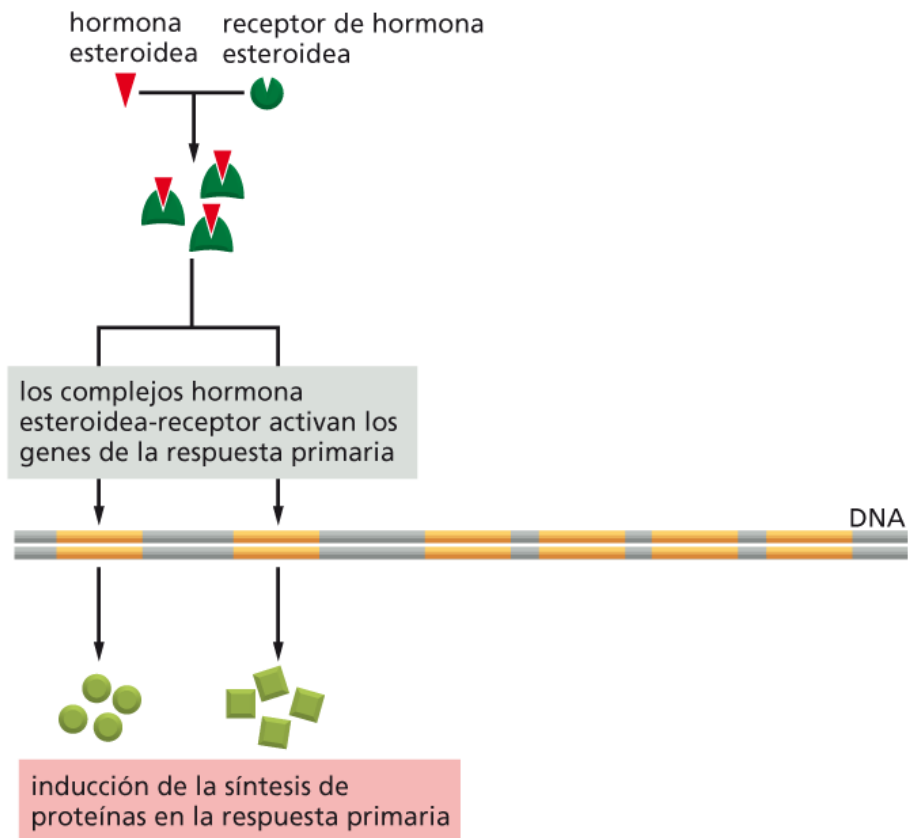
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

- Receptores esteroideos clásicos (homodímeros, complejos con HSP)
- Receptores “huérfanos” adoptados (heterodímeros con RXR)
- Receptores “huérfanos” (monómeros, coactivación por regulación post-traducciona; fosforilación)

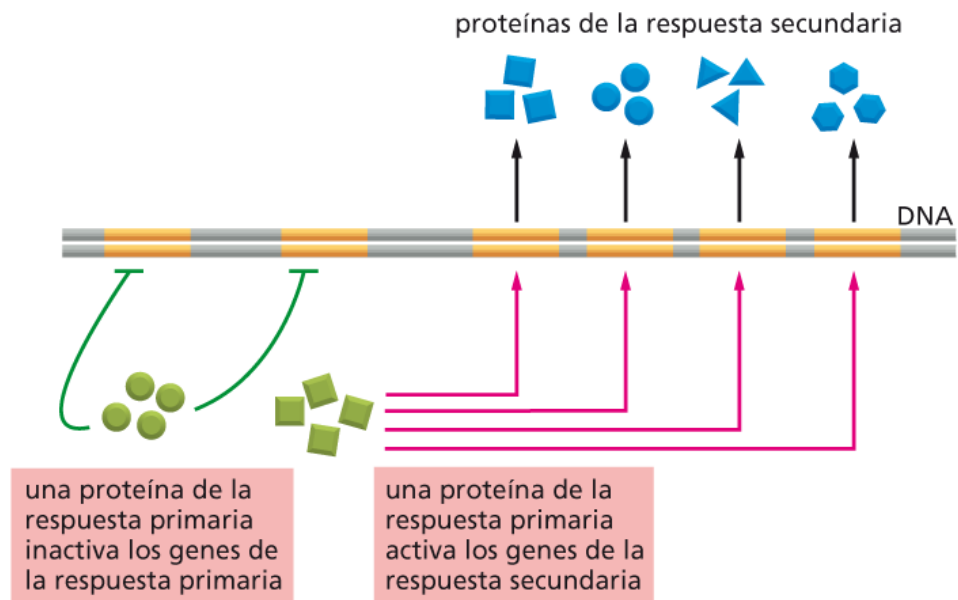
Receptores Nucleares



(A) RESPUESTA PRIMARIA (TEMPRANA) A HORMONA ESTEROIDEA



(B) RESPUESTA SECUNDARIA (RETARDADA) A HORMONA ESTEROIDEA



Hormonas lipófilas con receptores de superficie celular

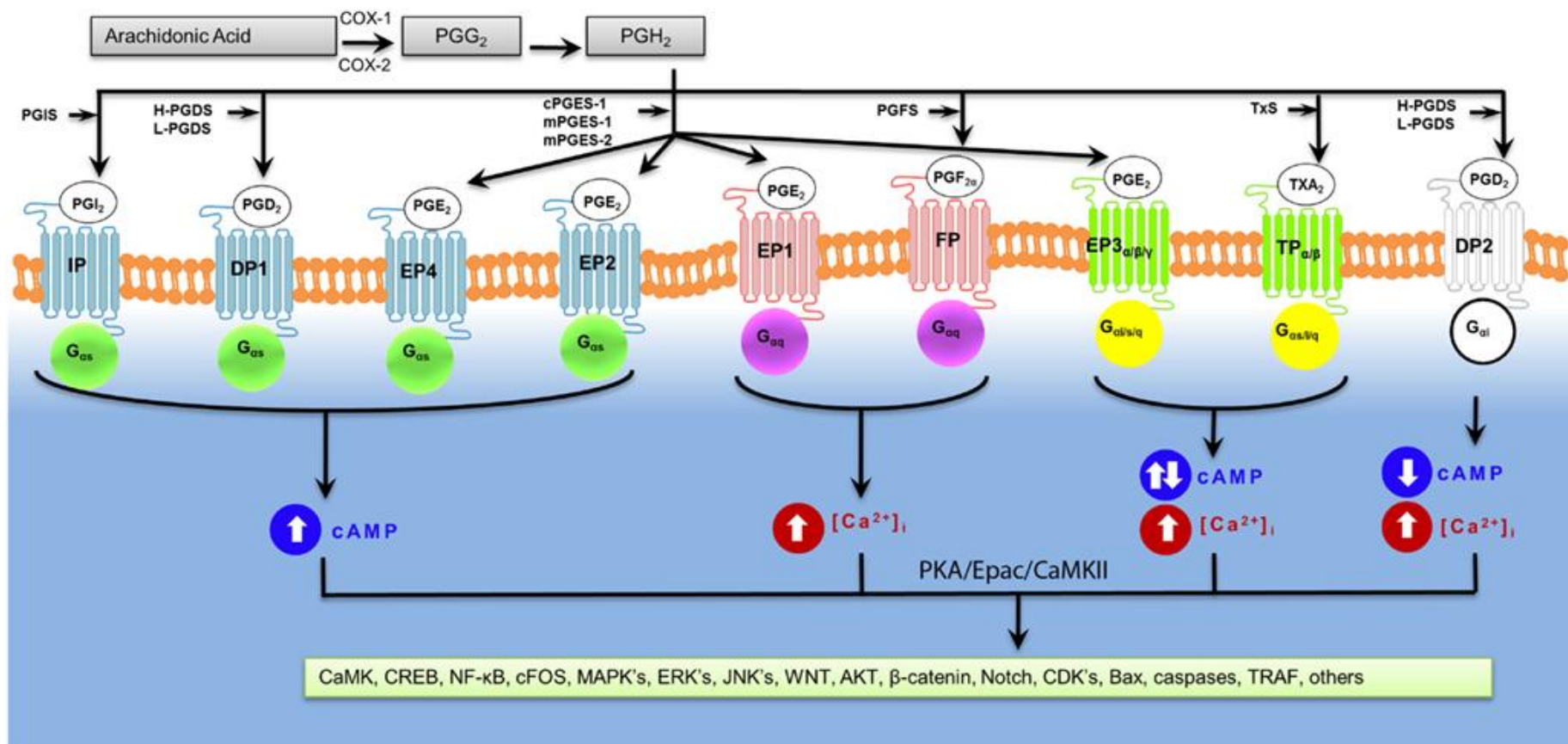
No todas las hormonas hidrófobas se unen a Receptores Intracelulares.

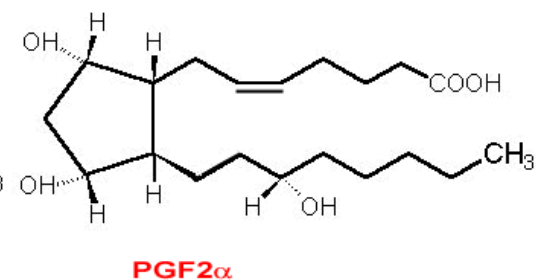
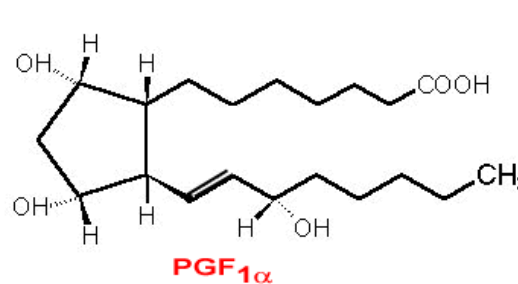
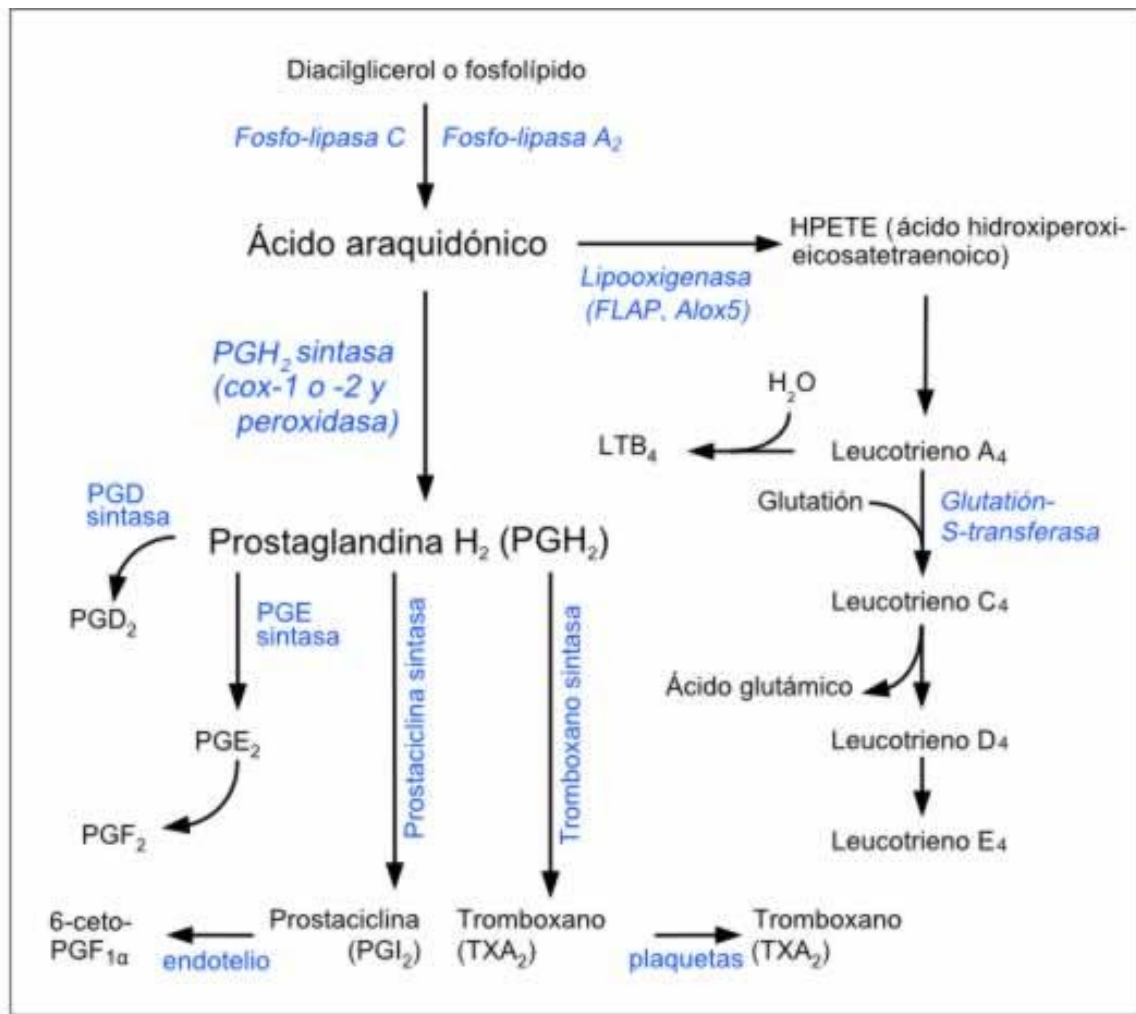
Las principales hormonas que se fijan a receptores de superficie celular son las prostaglandinas.

Muchas prostaglandinas actúan como mediadores locales durante las señales paracrinas y autócrinas, y se destruyen cerca del sitio de síntesis; modulan las respuestas de otras hormonas y tienen efectos sobre diversos procesos celulares.

Type	Receptor	Receptor type	Function
PGI ₂	IP	G _s	• vasodilation • inhibit platelet aggregation • bronchodilation
PGE ₂	EP ₁	G _q	• bronchoconstriction • GI tract smooth muscle contraction
	EP ₂	G _s	• bronchodilation • GI tract smooth muscle relaxation • vasodilation
	EP ₃	G _i	• ↓ gastric acid secretion • ↑ gastric mucus secretion • uterus contraction (when pregnant) • GI tract smooth muscle contraction • lipolysis inhibition • ↑ autonomic neurotransmitters [7] • ↑ platelet response to their agonists [8] [1] and ↑ atherothrombosis in vivo [9] [2]
	Unspecified		• hyperalgesia [7] • pyrogenic
PGF _{2α}	FP	G _q	• uterus contraction • bronchoconstriction

Regulación a nivel gástrico-digestivo, vías aéreas, vascular, etc.





Hormonas hidrosolubles con receptores de superficie celular

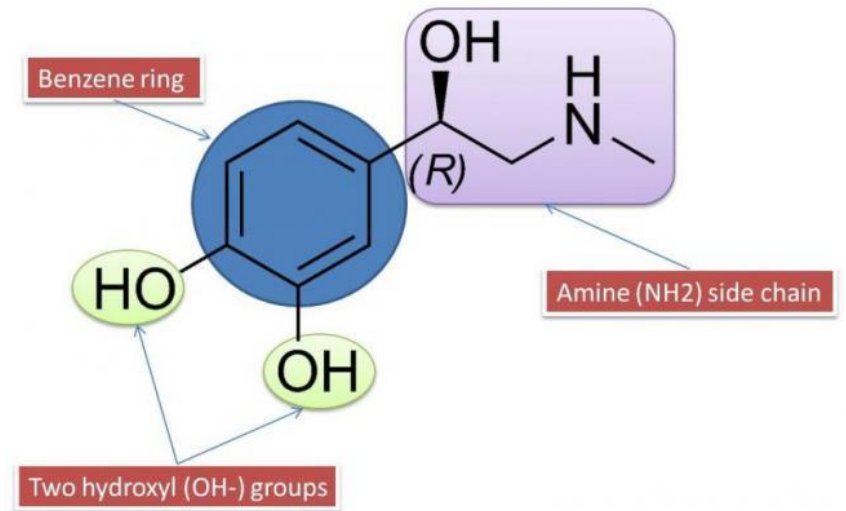
Estas no pueden difundir a través de la membrana plasmática, todas se fijan a receptores de la superficie celular.

Se reconocen dos grupos:

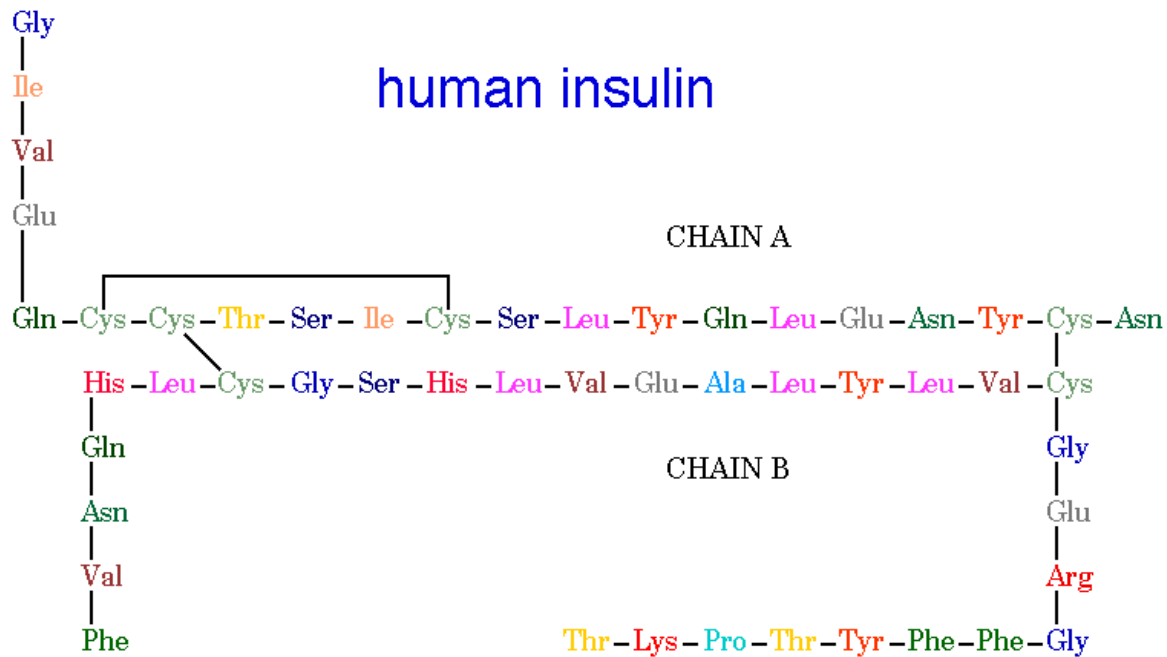
1- Hormonas peptídicas, como la insulina, los factores de crecimiento y glucagón, con tamaños que varían desde unos pocos aminoácidos hasta proteínas.

2- Pequeñas moléculas cargadas, como adrenalina e histamina, derivadas de aminoácidos, con función de hormonas y neurotransmisores.

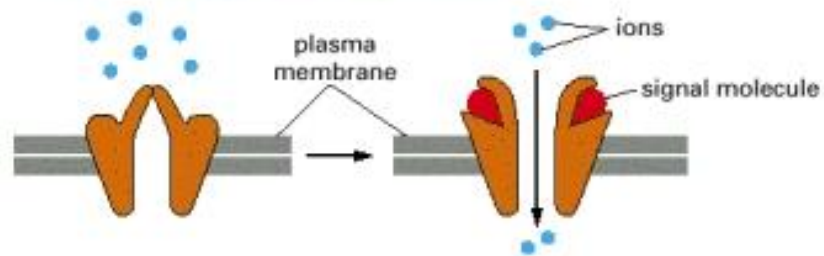
Structure of adrenaline



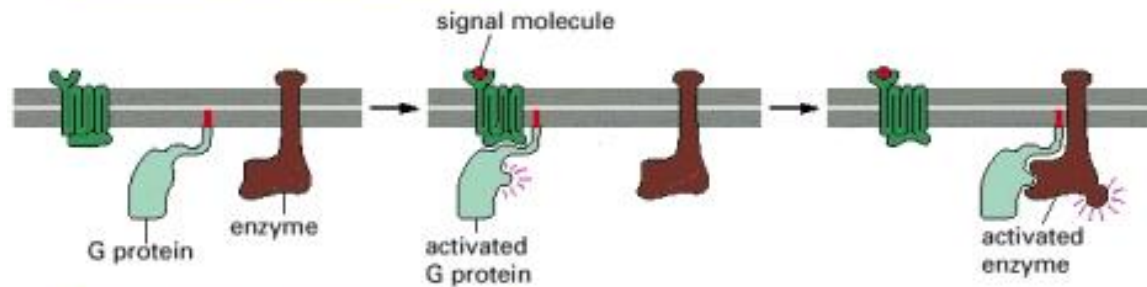
human insulin



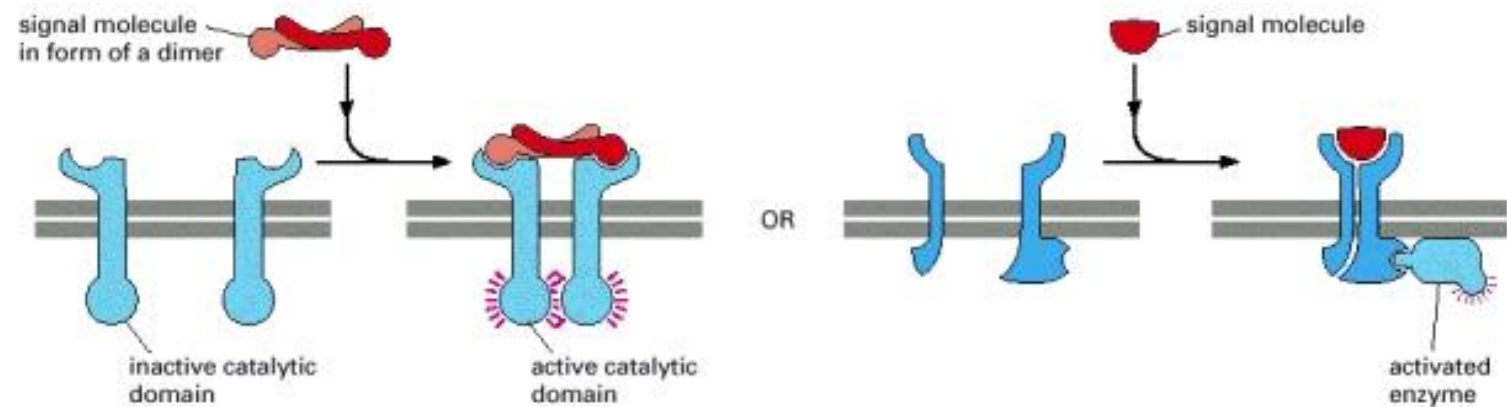
(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS



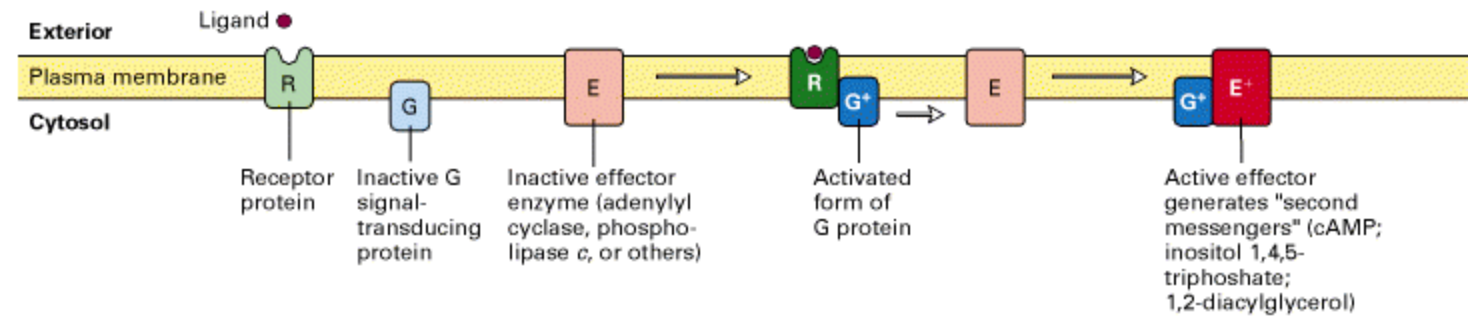
(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS



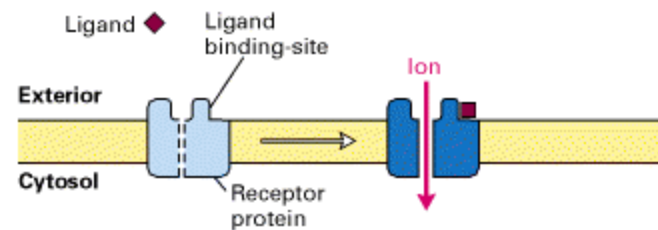
(C) ENZYME-LINKED RECEPTORS



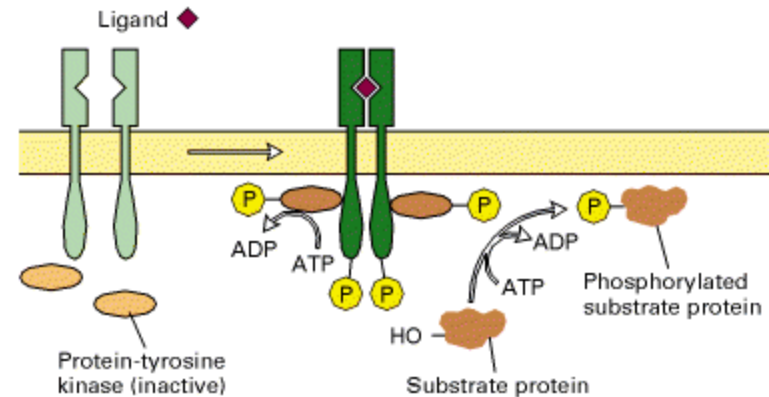
(a) **G protein-coupled receptors** (epinephrine, glucagon, serotonin)



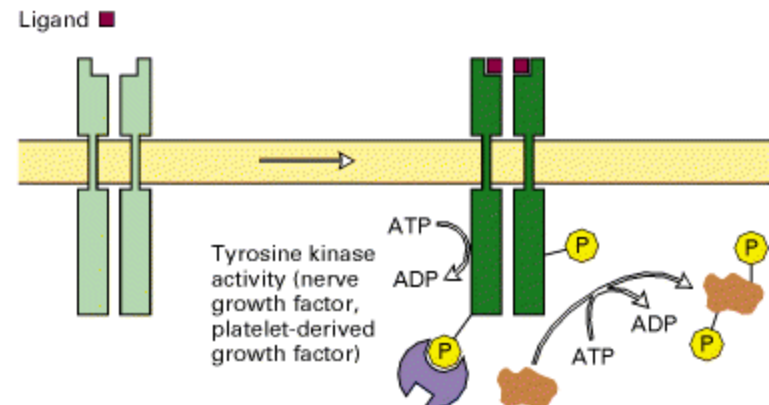
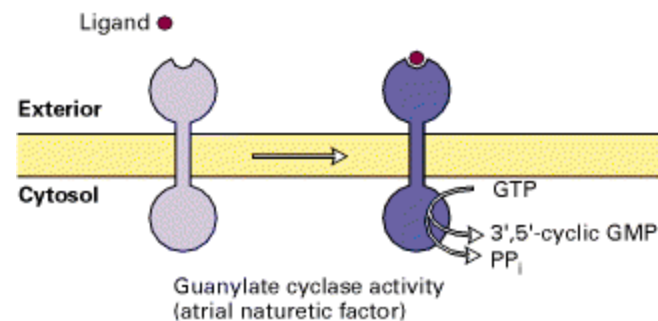
(b) **Ion-channel receptors** (acetylcholine)



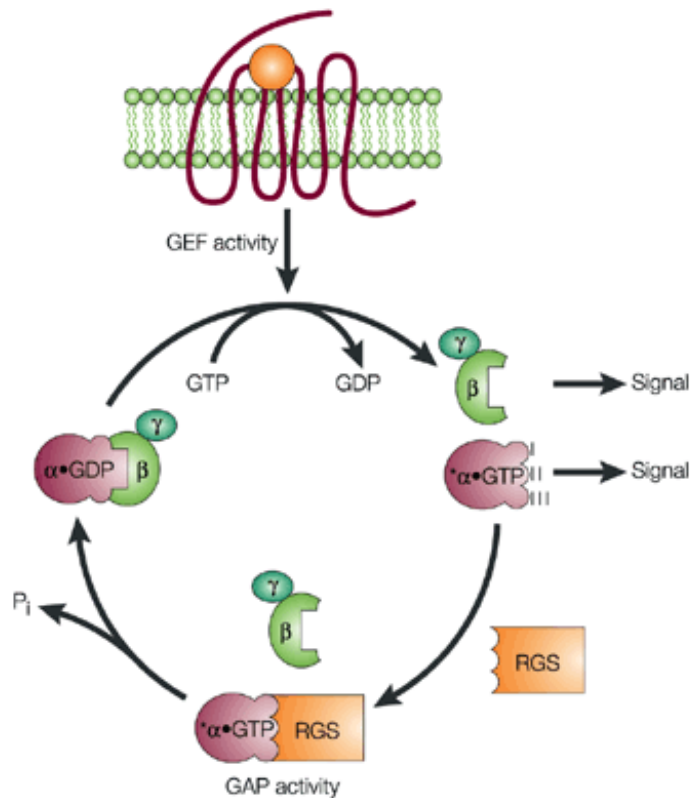
(c) **Tyrosine kinase-linked receptors** (erythropoietin, interferons)



(d) **Receptors with intrinsic enzymatic activity**

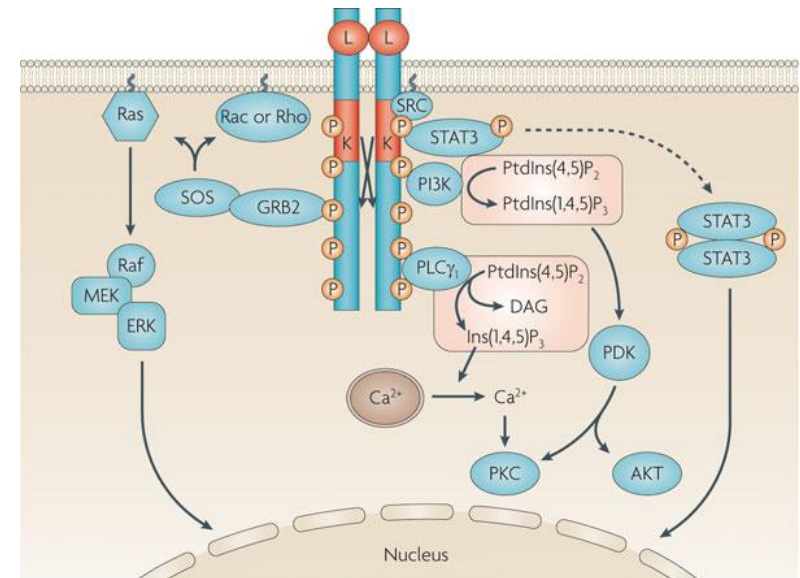


Receptor G protein



- Activación por ligando del receptor
- Ganancia de actividad GEF (factor intercambiador de nucleótido de guanina) y activación de la proteína G (unido a GTP)
- Señalización de alfa activada y beta-gama.
- Apagado de alfa por hidrólisis del GTP unido a GDP (actividad GTPase-activating protein o GAP de RGS)

Receptor Tyr kinase



Nature Reviews | Drug Discovery

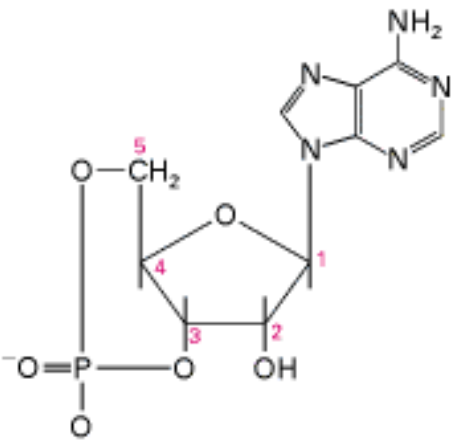
- Activación por ligando
- Homodímero activado
- Autofosforilación de tirosinas
- Asociación y activación de nuevas kinasas u otras enzimas (fosforilación de proteínas target, liberación de DAG/IP₃, etc)

Table 15-4 Some Signaling Proteins That Act Via Receptor Tyrosine Kinases

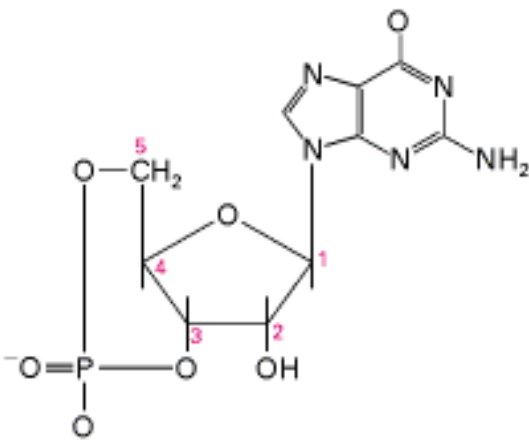
SIGNALING LIGAND	RECEPTORS	SOME RESPONSES
Epidermal growth factor (EGF)	EGF receptor	stimulates proliferation of various
Insulin	insulin receptor	stimulates carbohydrate utilization
Insulin-like growth factors (IGF-1 and IGF-2)	IGF receptor-1	stimulate cell growth and survival
Nerve growth factor (NGF)	Trk A	stimulates survival and growth of s
Platelet-derived growth factors (PDGF AA, BB, AB)	PDGF receptors (α and β)	stimulate survival, growth, and pro
Macrophage-colony-stimulating (M-CSF)	M-CSF receptor factor	stimulates monocyte/macrophage
Fibroblast growth factors (FGF-1 to FGF-24)	FGF receptors (FGF-R1-FGF- R4, plus multiple isoforms of each)	stimulate proliferation of various ce some precursor cells; inductive sig
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	VEGF receptor	stimulates angiogenesis
Ephrins (A and B types)	Eph receptors (A and B types)	stimulate angiogenesis; guide cel

- **Respuesta al medio celular, supervivencia, angiogenesis, crecimiento, metabolismo, etc**
- **Relevancia en procesos patológicos**
- **Alteraciones cantidad, calidad, pérdida de sensibilidad a su regulación (apagado/prendido)**

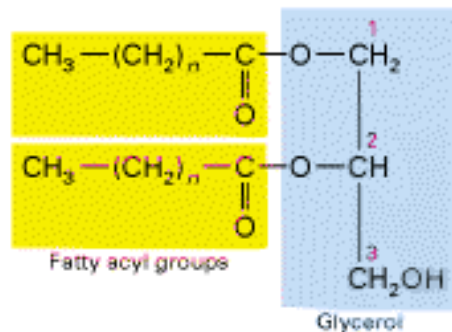
Segundos mensajeros



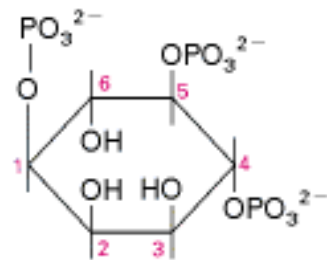
3',5'-Cyclic AMP
(cAMP)



3',5'-Cyclic GMP
(cGMP)

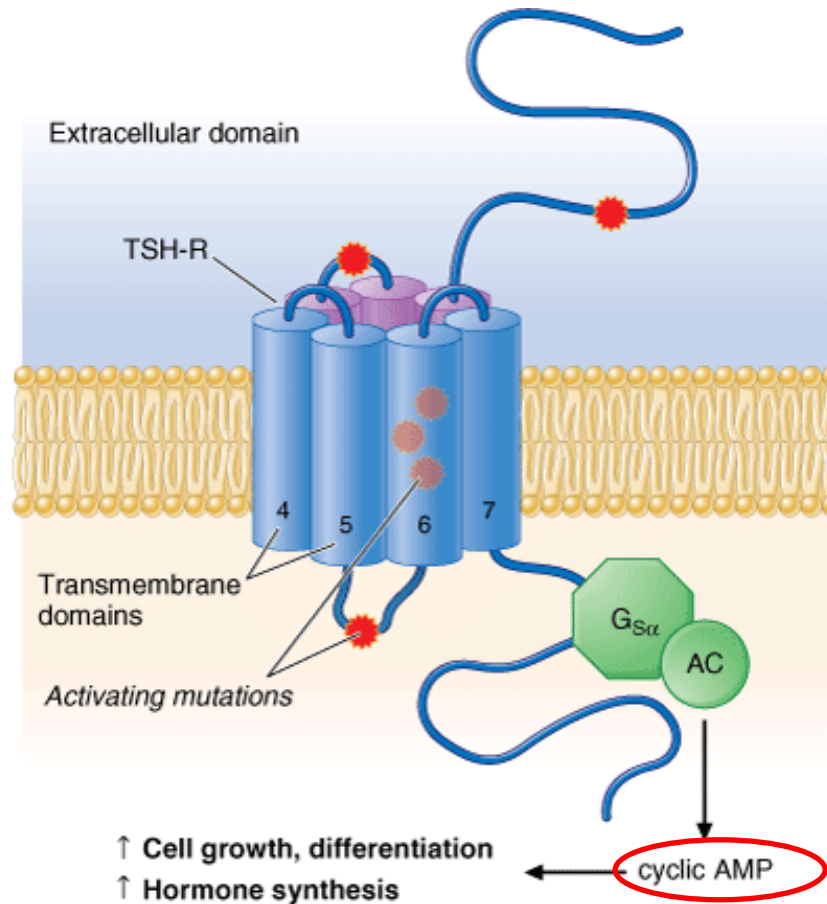
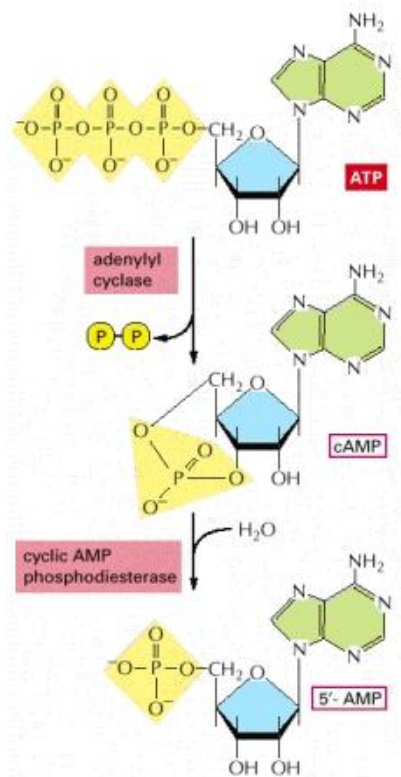


1,2-Diacylglycerol
(DAG)



Inositol
1,4,5-trisphosphate
(IP₃)

AMPc – TSH hormone



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

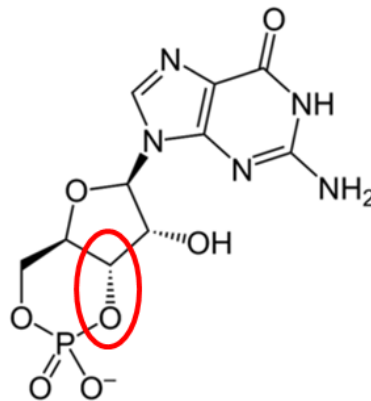
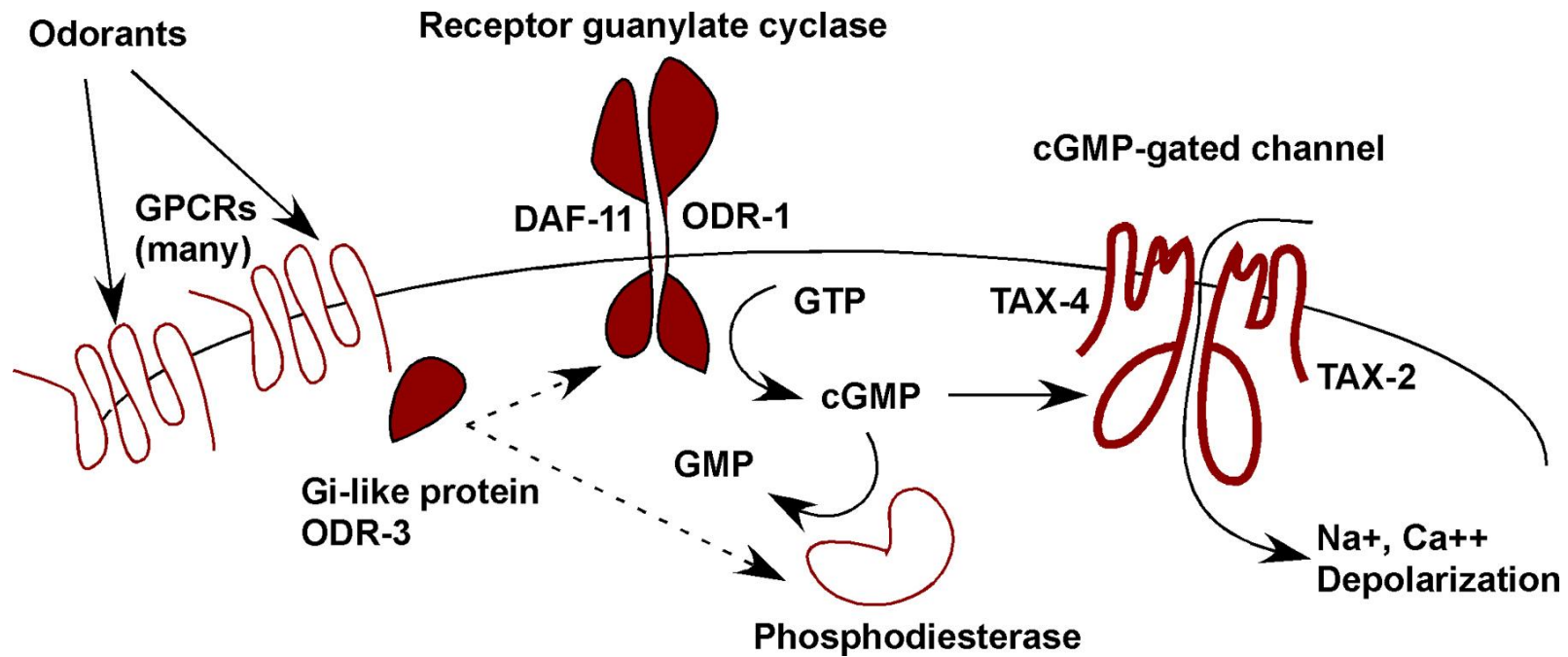
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

•Estado activo, Gs-alfa unida a GTP, activando AC.

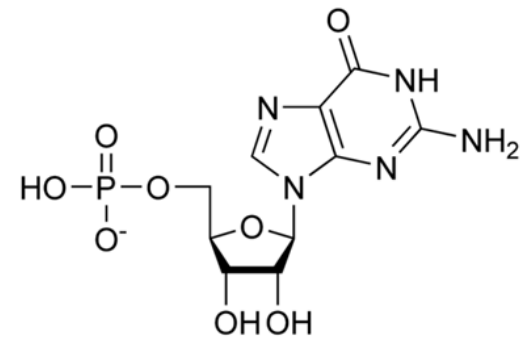
TARGET TISSUE	HORMONE	MAJOR RESPONSE
Thyroid gland	thyroid-stimulating hormone (TSH)	thyroid hormone synthesis and secretion
Adrenal cortex	adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	cortisol secretion
Ovary	luteinizing hormone (LH)	progesterone secretion
Muscle	adrenaline	glycogen breakdown
Bone	parathormone	bone resorption
Heart	adrenaline	increase in heart rate and force of contraction
Liver	glucagon	glycogen breakdown
Kidney	vasopressin	water resorption
Fat	adrenaline, ACTH, glucagon, TSH	triglyceride breakdown

- Ejemplos de GPCR/AC en el sistema endócrino
- Regulación de funciones tisulares o de órgano completo.

GMPc – Odorantes y NP

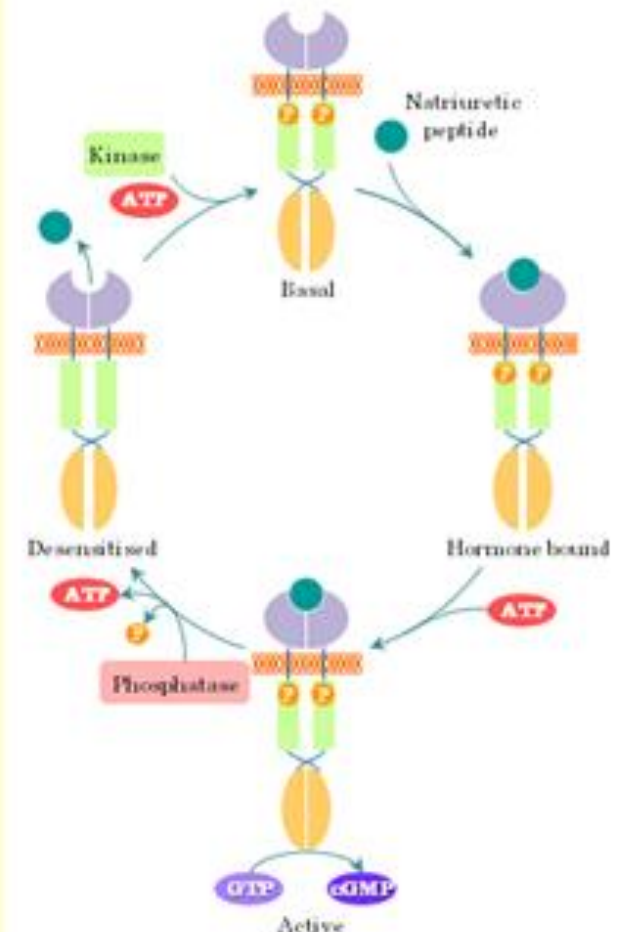
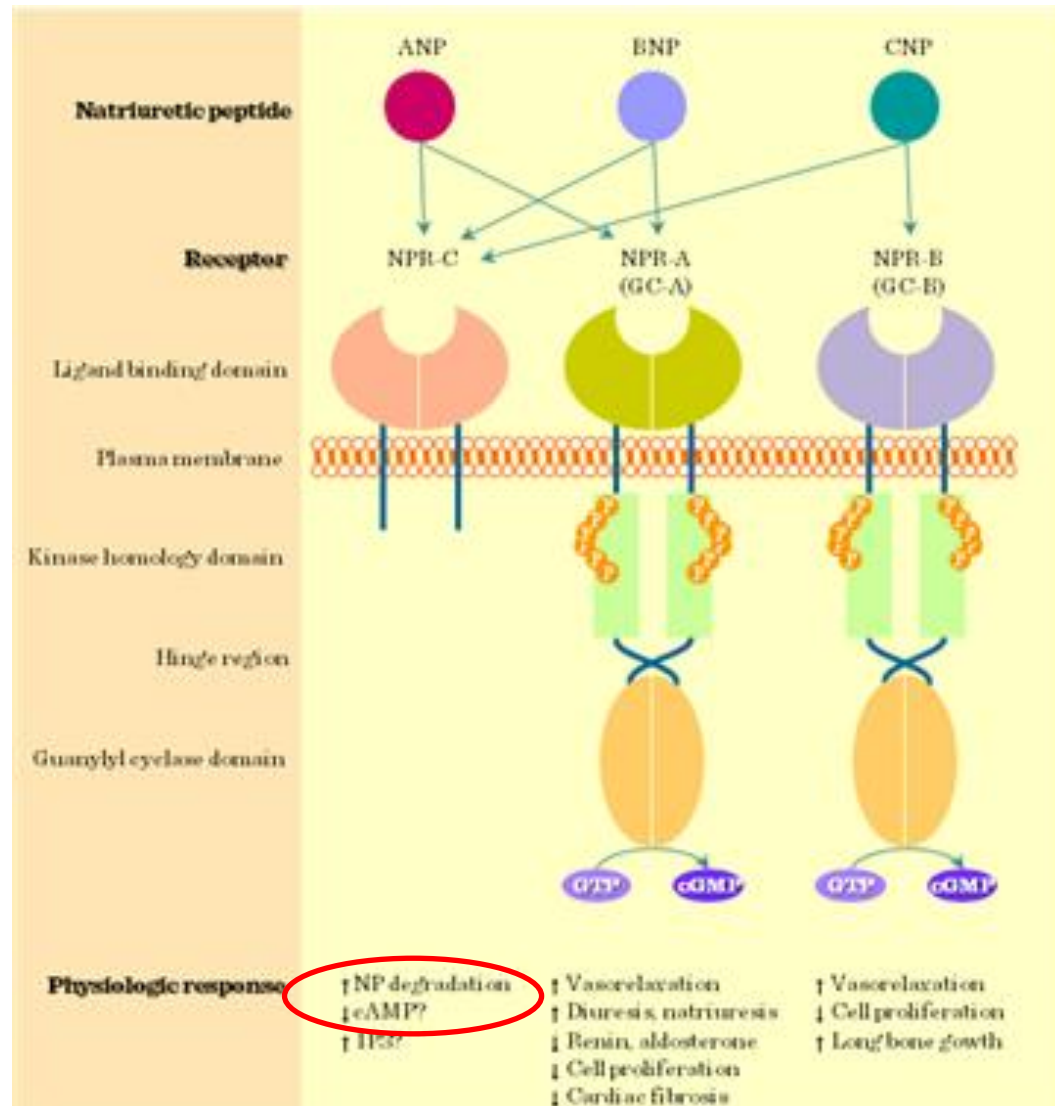


Cyclic GMP



GMP

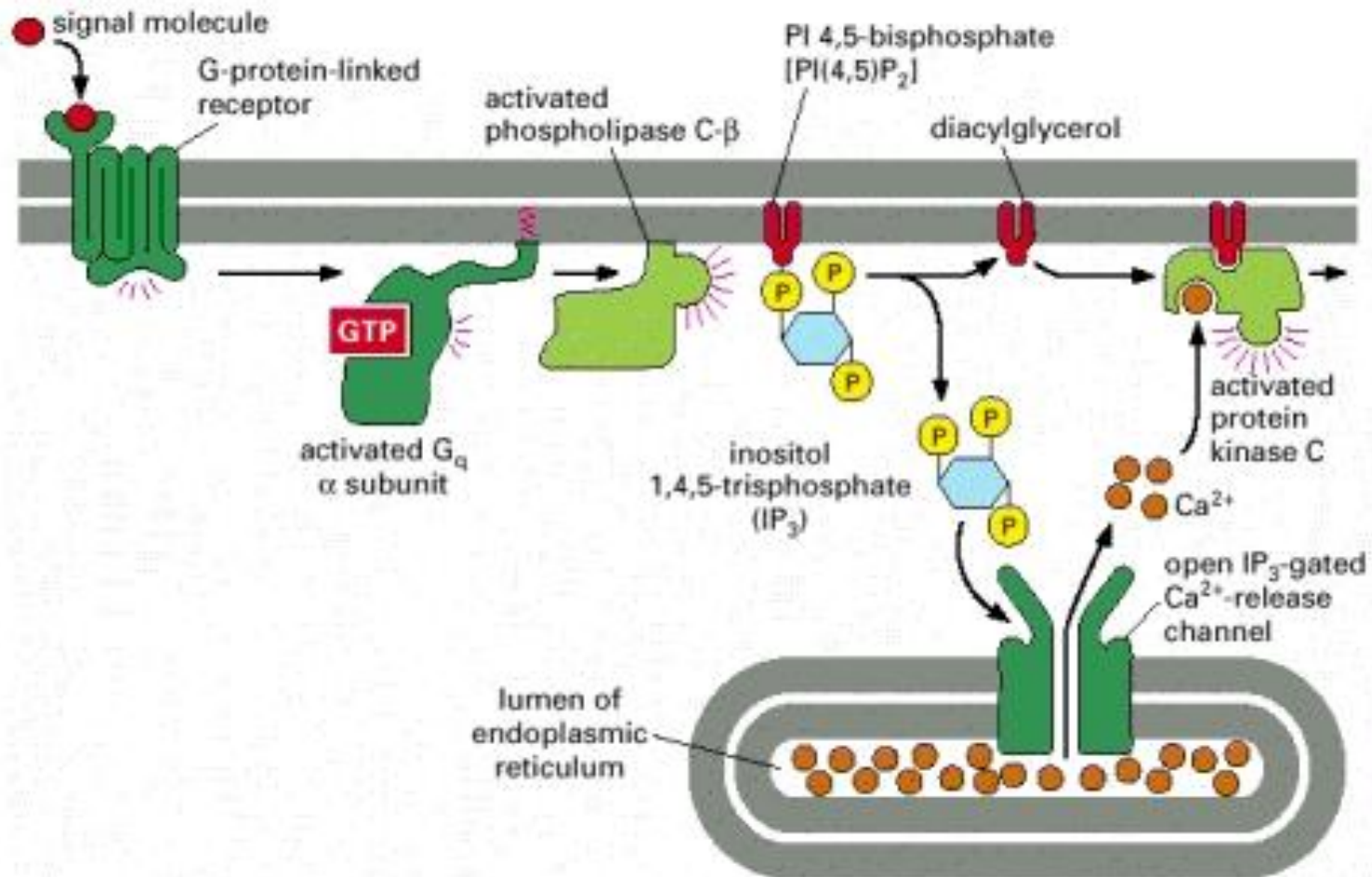
•Péptido Natriurético Atrial (células cardíacas musculares ante aumento de volumen sanguíneo)



•Degradación de receptor como mecanismo de finalización de señal (otros: Fosfatasa o fosfodiesterasas, liberación de ligando, hidrólisis de GTP unido).

IP and DAG – TSH hormone

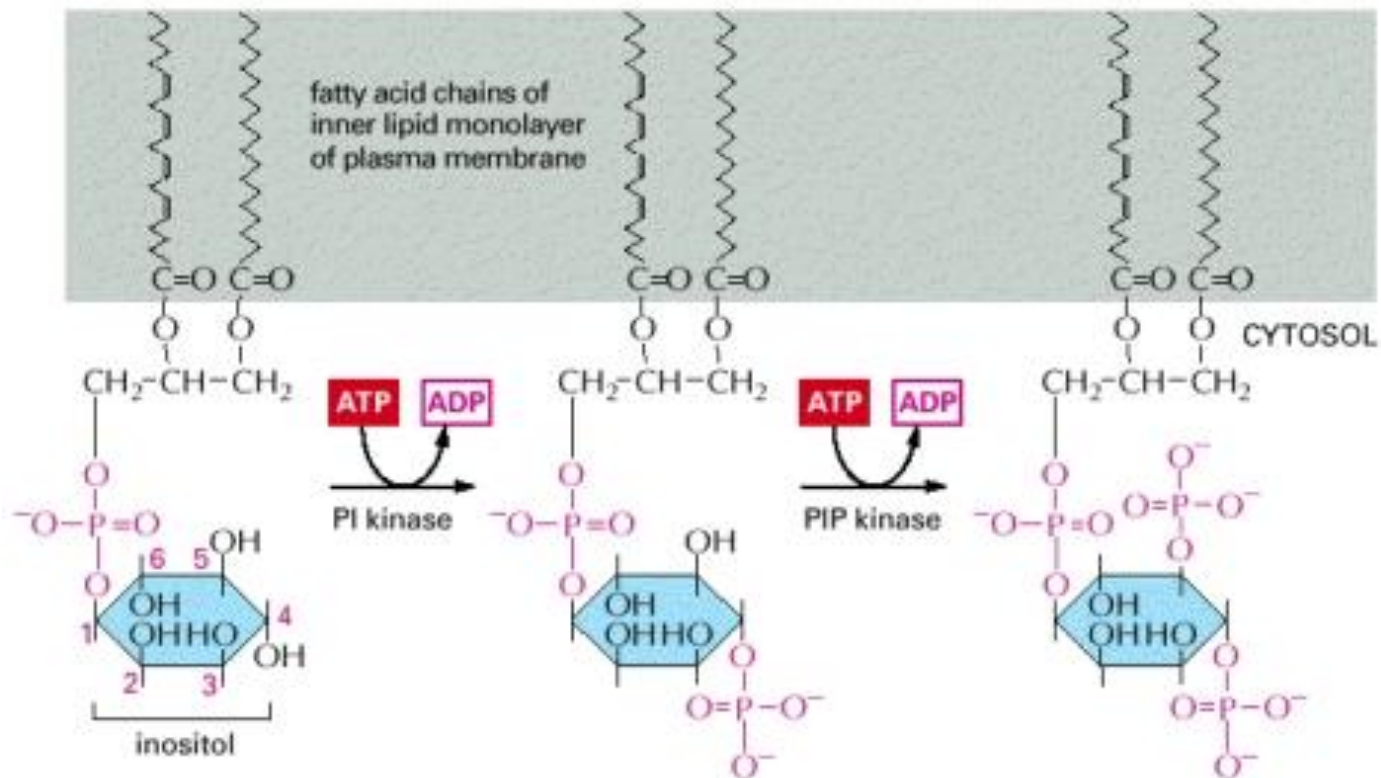
- PLC en vez de AC.



fatty acid chains of outer
lipid monolayer of plasma membrane

fatty acid chains of
inner lipid monolayer
of plasma membrane

CYTOSOL



fatty acid chains of outer
lipid monolayer of plasma membrane

fatty acid chains of inner
lipid monolayer of plasma membrane

CYTOSOL

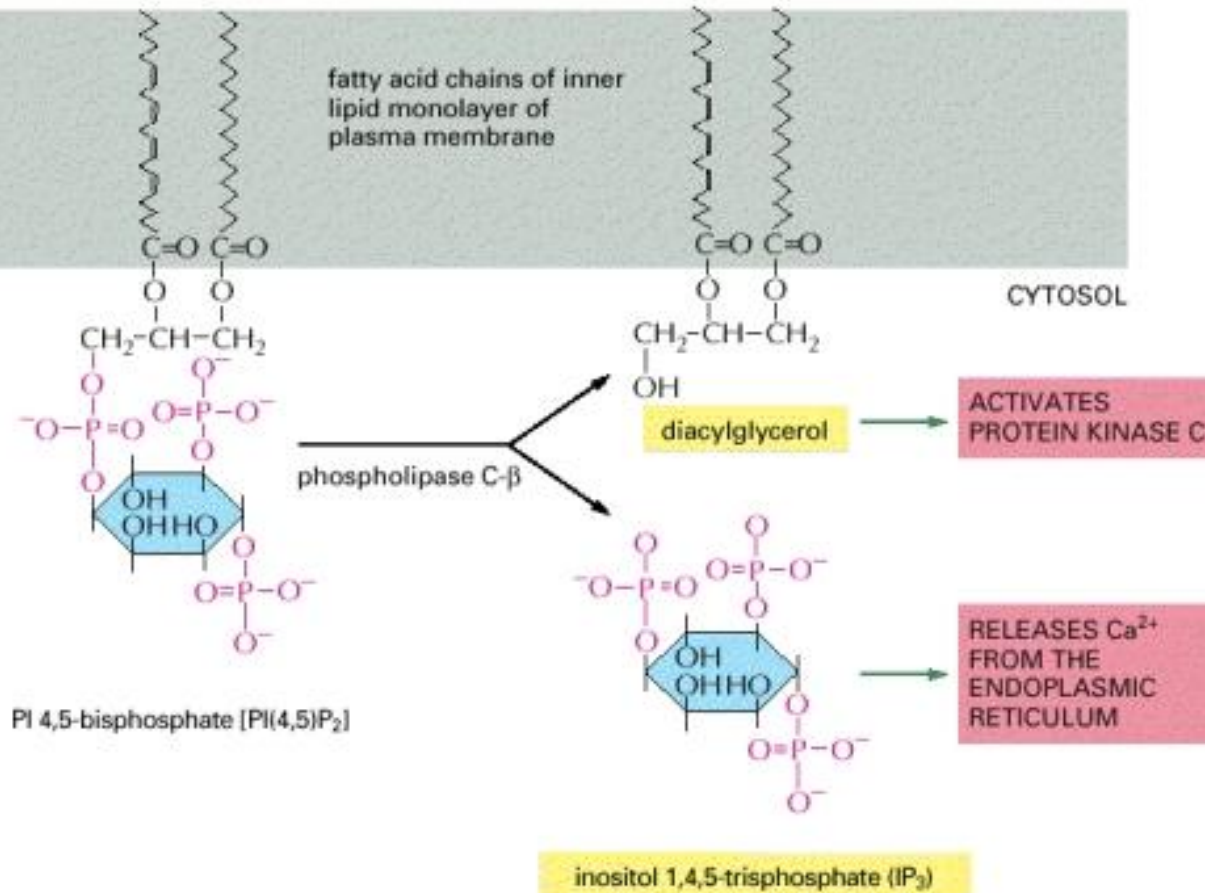


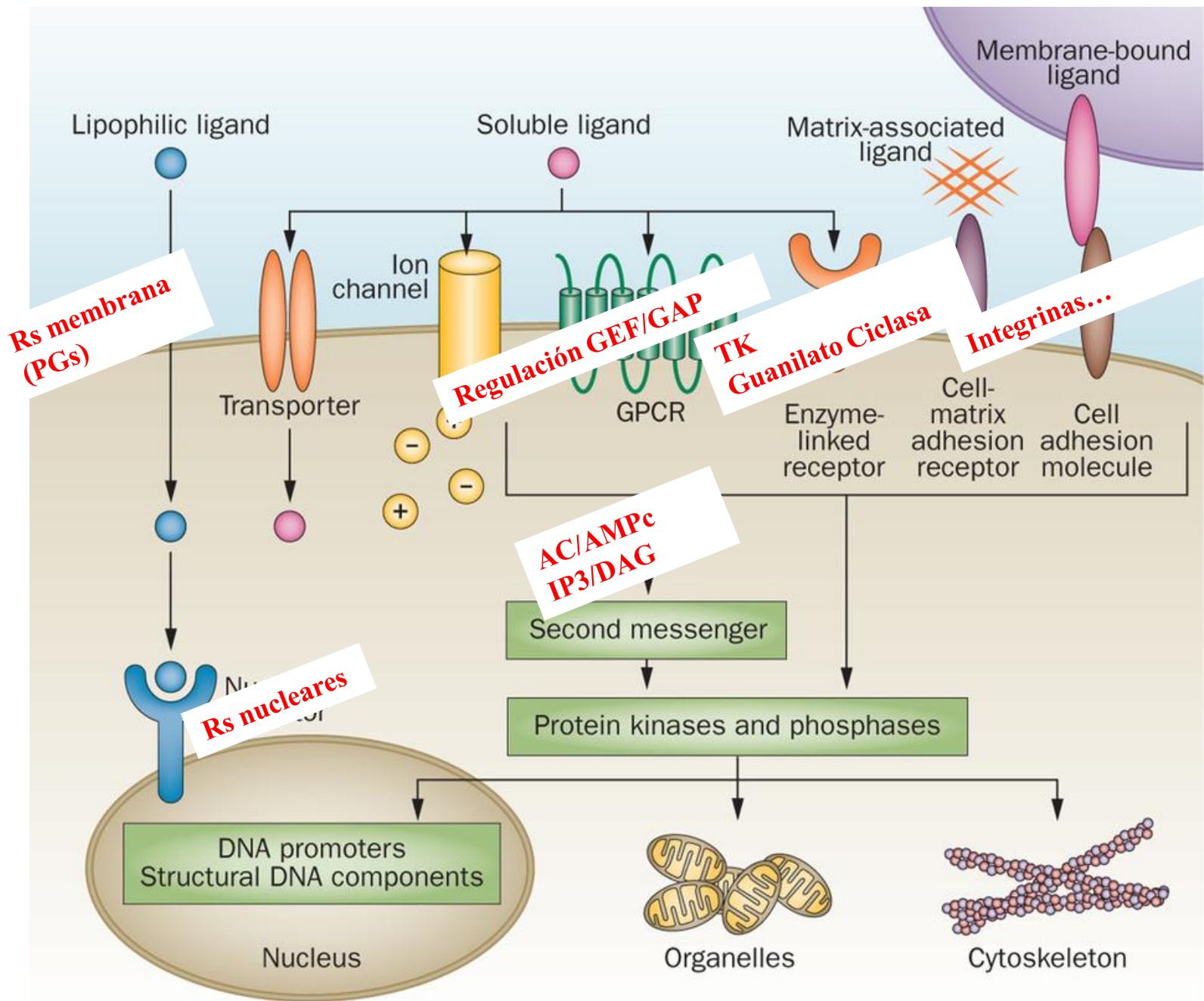
Table 15-2 Some Cell Responses in Which G-Protein-linked Receptors Activate the Inositol-Phospholipid Signaling Pathway

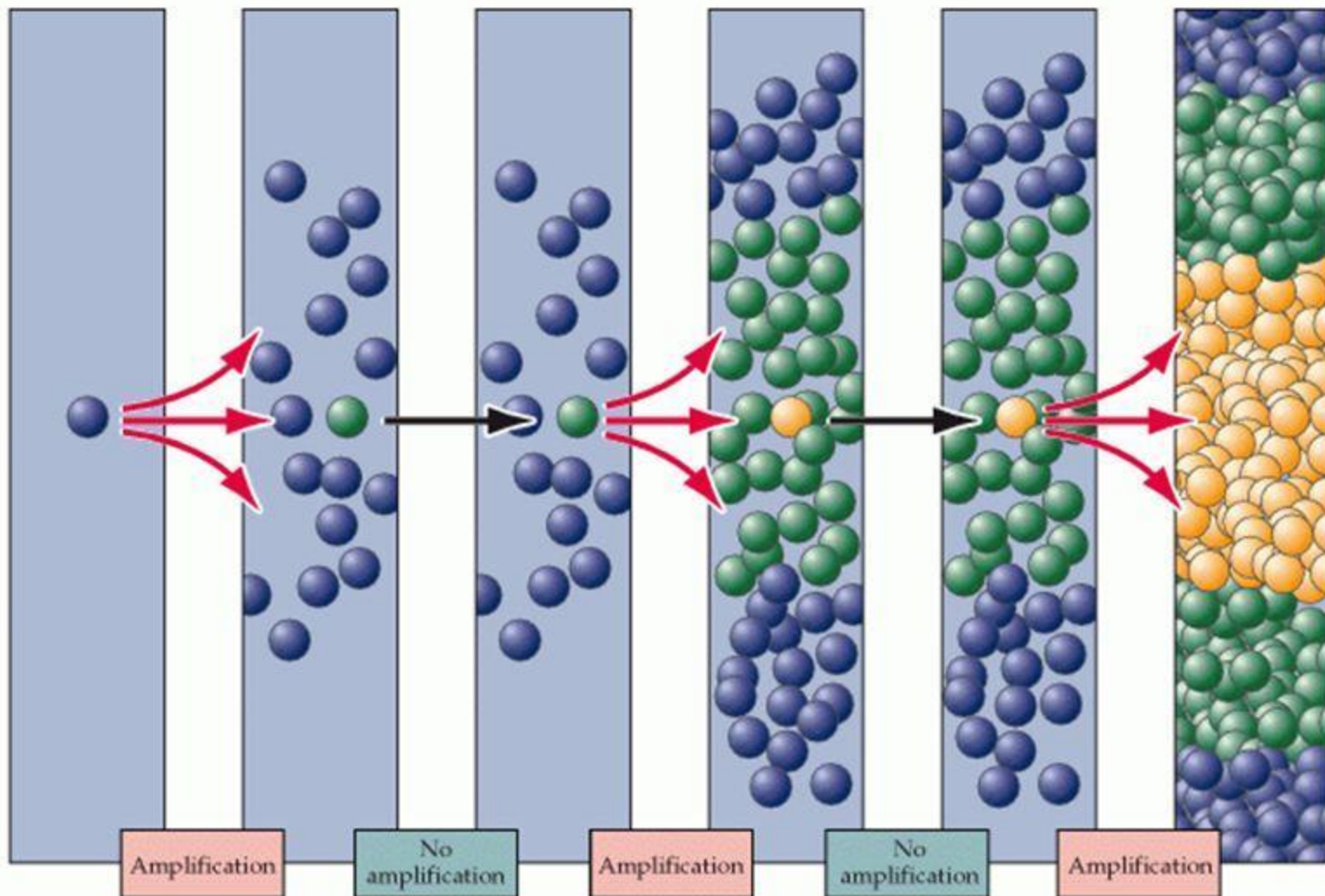
TARGET TISSUE	SIGNALING MOLECULE	MAJOR RESPONSE
Liver	vasopressin	<u>glycogen</u> breakdown
Pancreas	<u>acetylcholine</u>	amylase secretion
Smooth muscle	acetylcholine	contraction
Blood platelets	thrombin	aggregation

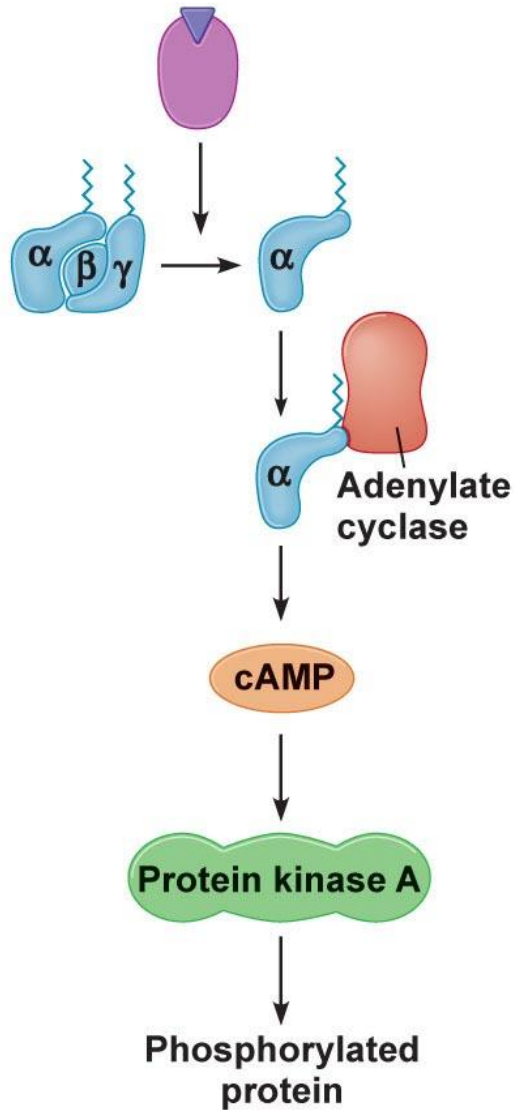
Mismo ligando, distinto tejido, distinta vía de transducción de señales, distinto efecto.

Vasopresina en hígado vía GPCR/IP3: ruptura glicógeno

Vasopresina en riñón vía GPCR/AC: reabsorción de agua







One messenger binds to one receptor

Several G proteins are activated

Each G protein activates an adenylate cyclase

Each adenylate cyclase generates hundreds of cAMP molecules

Each cAMP activates a protein kinase A

Each protein kinase A phosphorylates hundreds of proteins

Total number of product

1



10



10



5000



5000

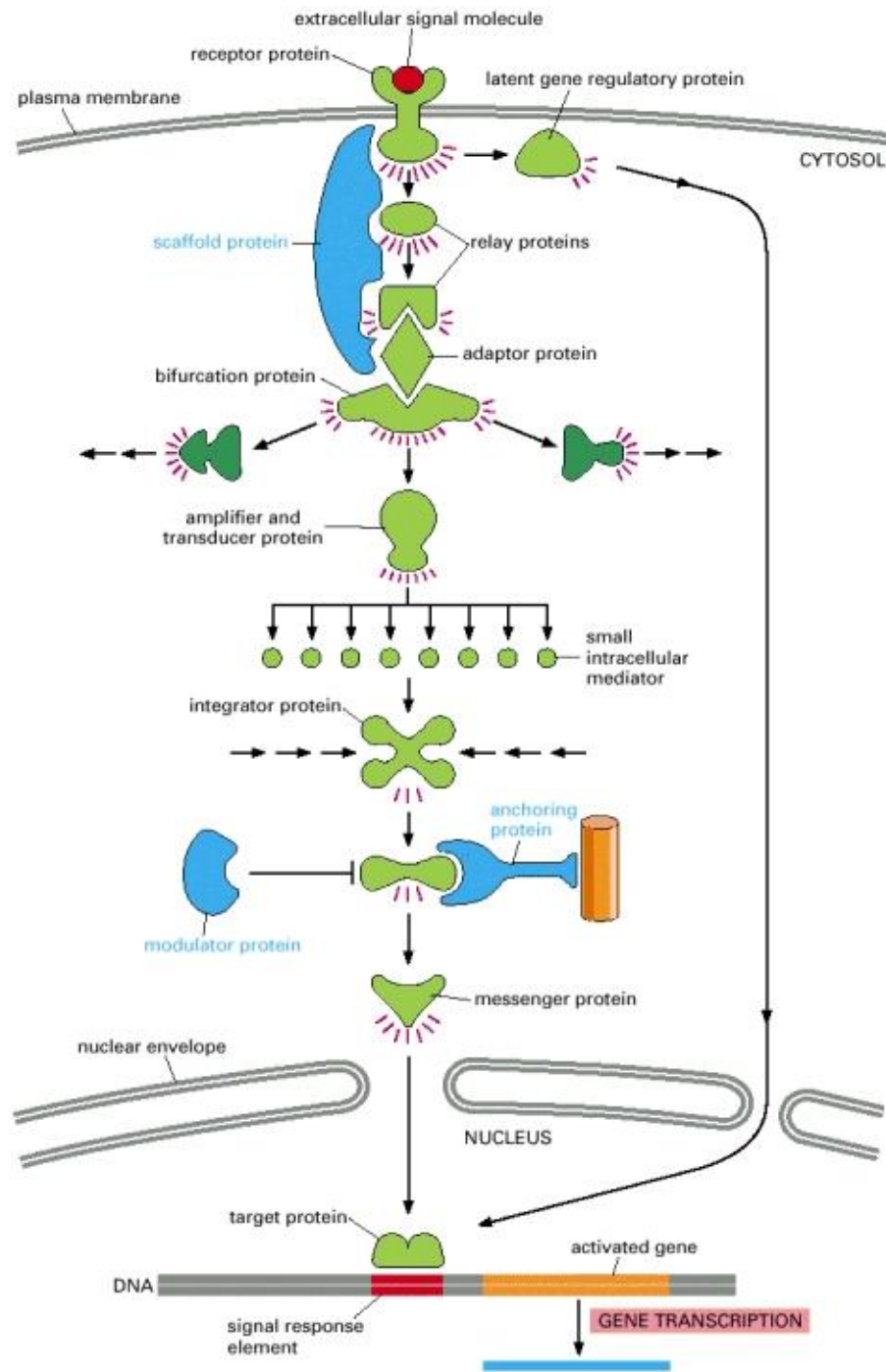


2,500,000

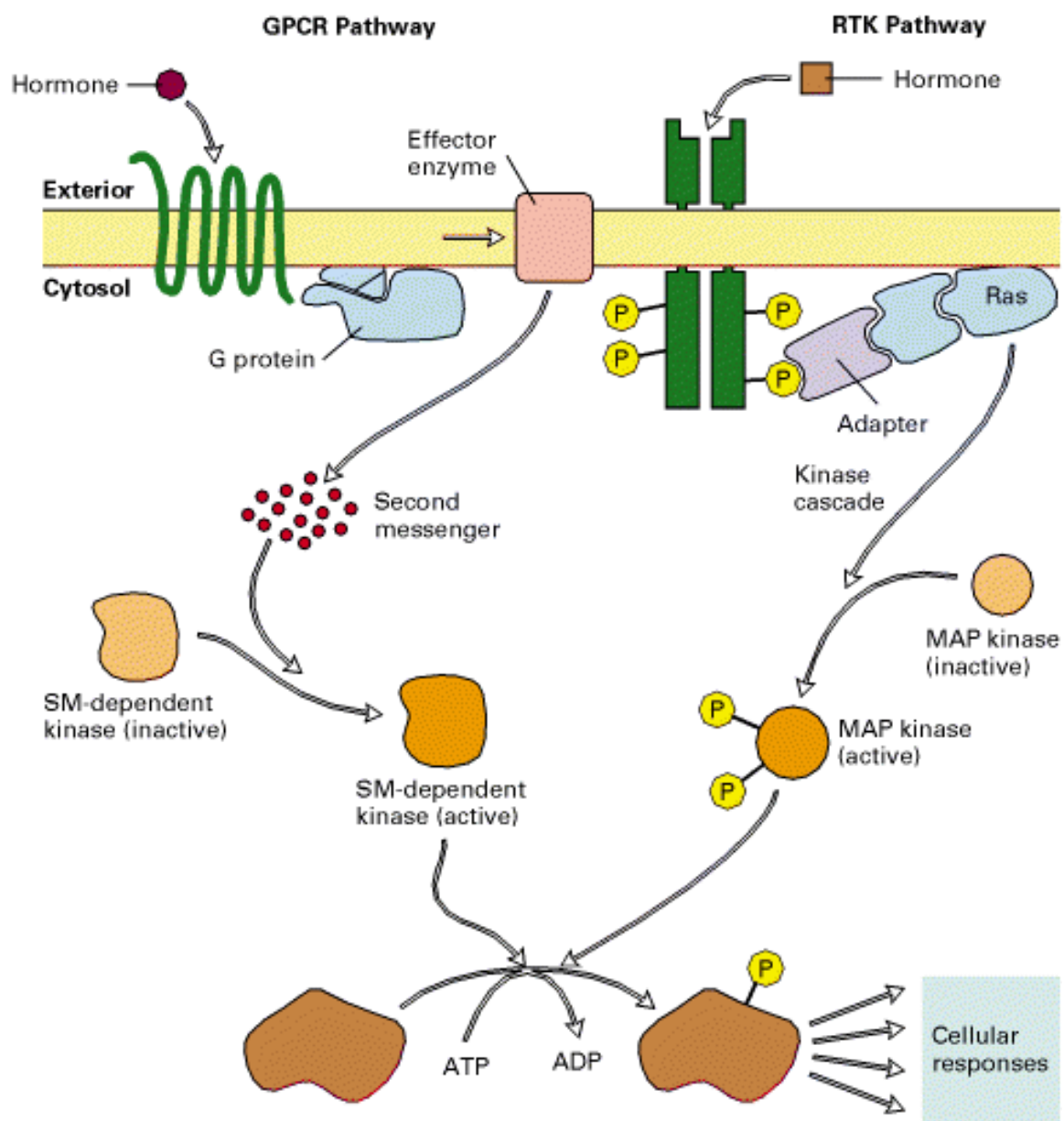
One messenger molecule

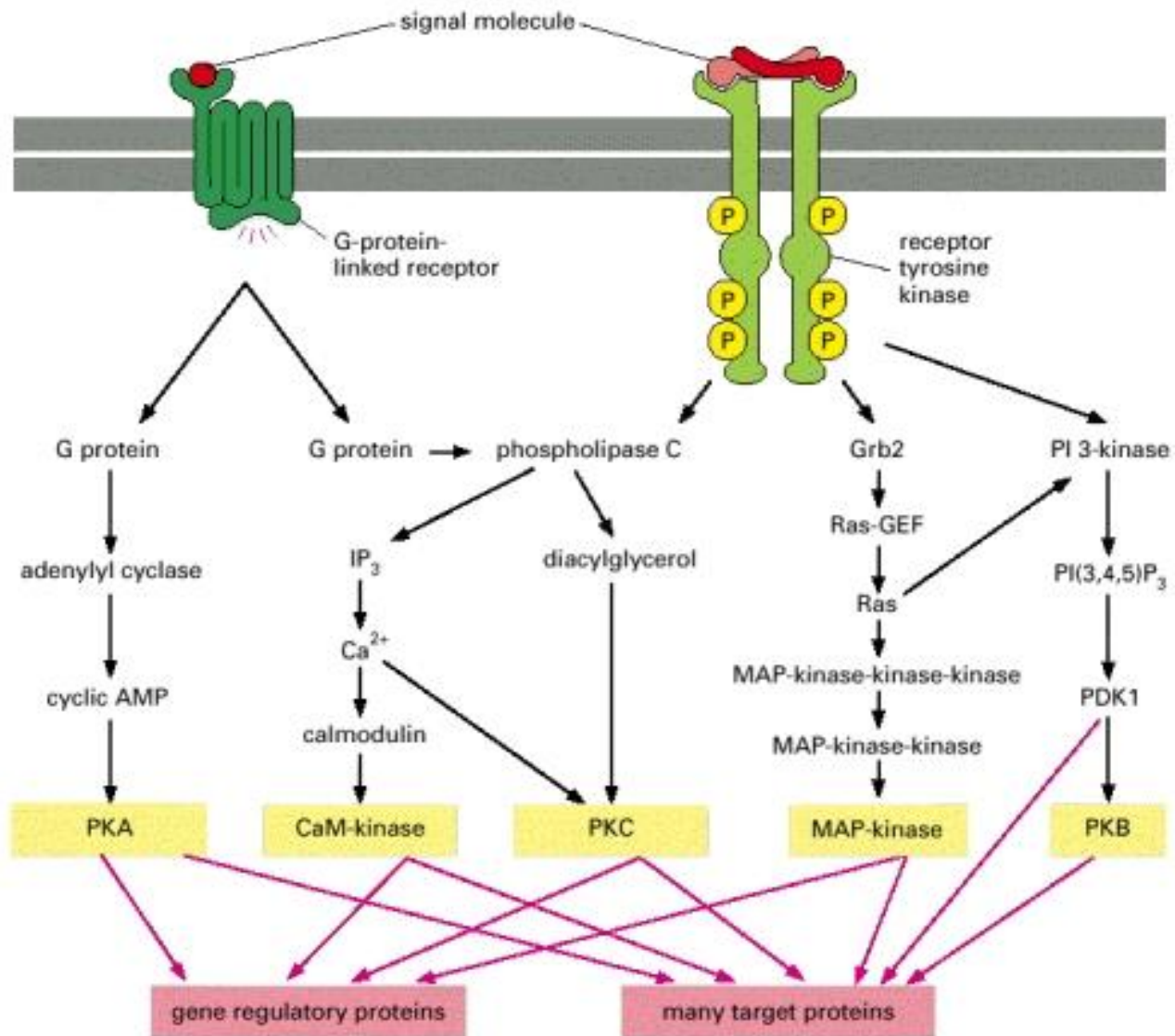
leads to...

phosphorylation of millions of proteins



Convergencia de vías





- Promiscuidad de blancos moleculares de las distintas proteínas efectores.
- Complejidad de estudio y análisis.
- Cambio de estado celular es la sumatoria de las vías de señalización activadas en un contexto temporal y espacial determinado.

Growth Factors, UV,
Trophic Factors, etc.

Stress: Osmotic Shock,
 γ radiation, Anisomycin

FASL, Inflammatory
Cytokines, UV, etc.

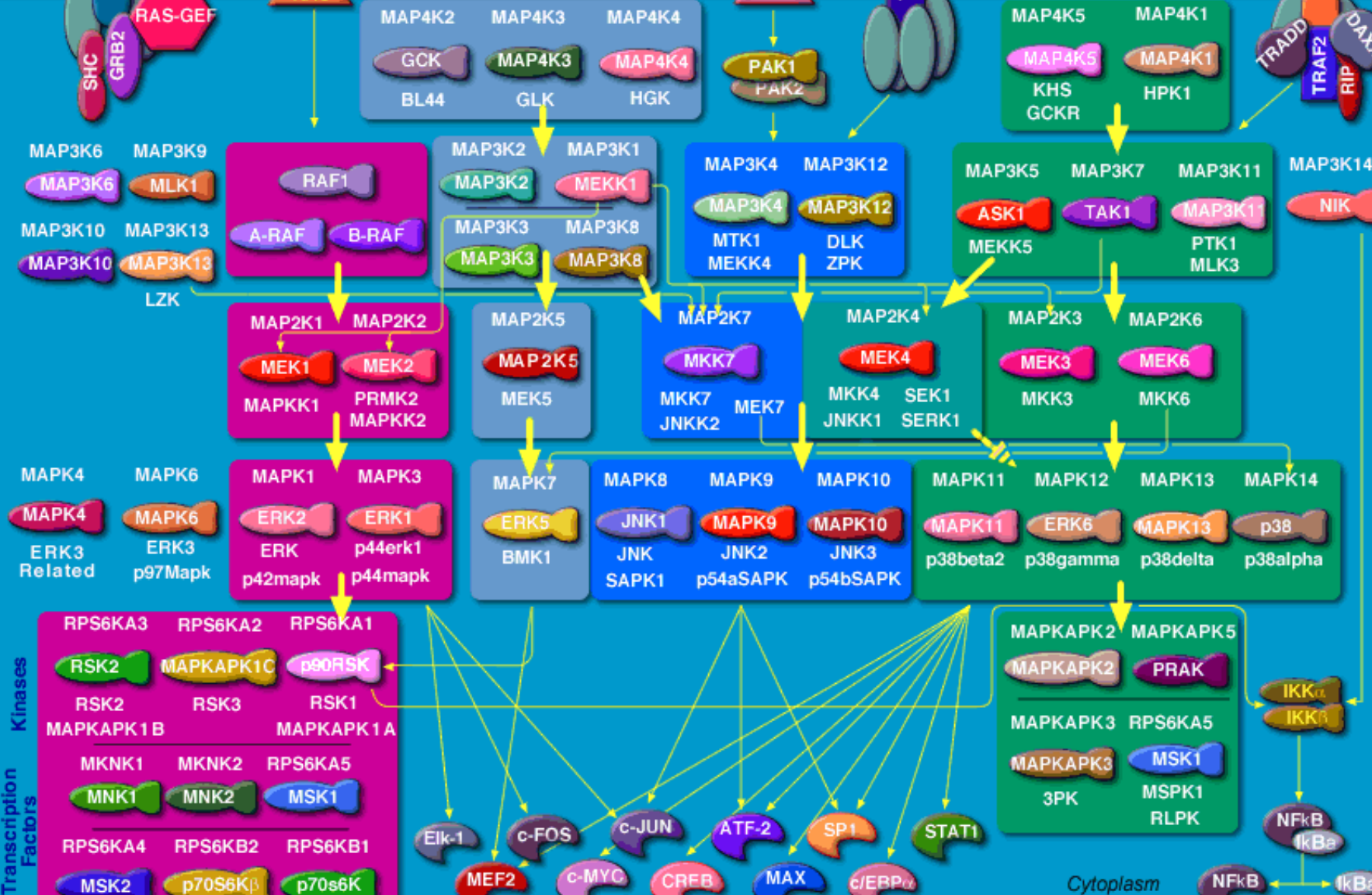
MAP4K

MAP3K

MAP2K

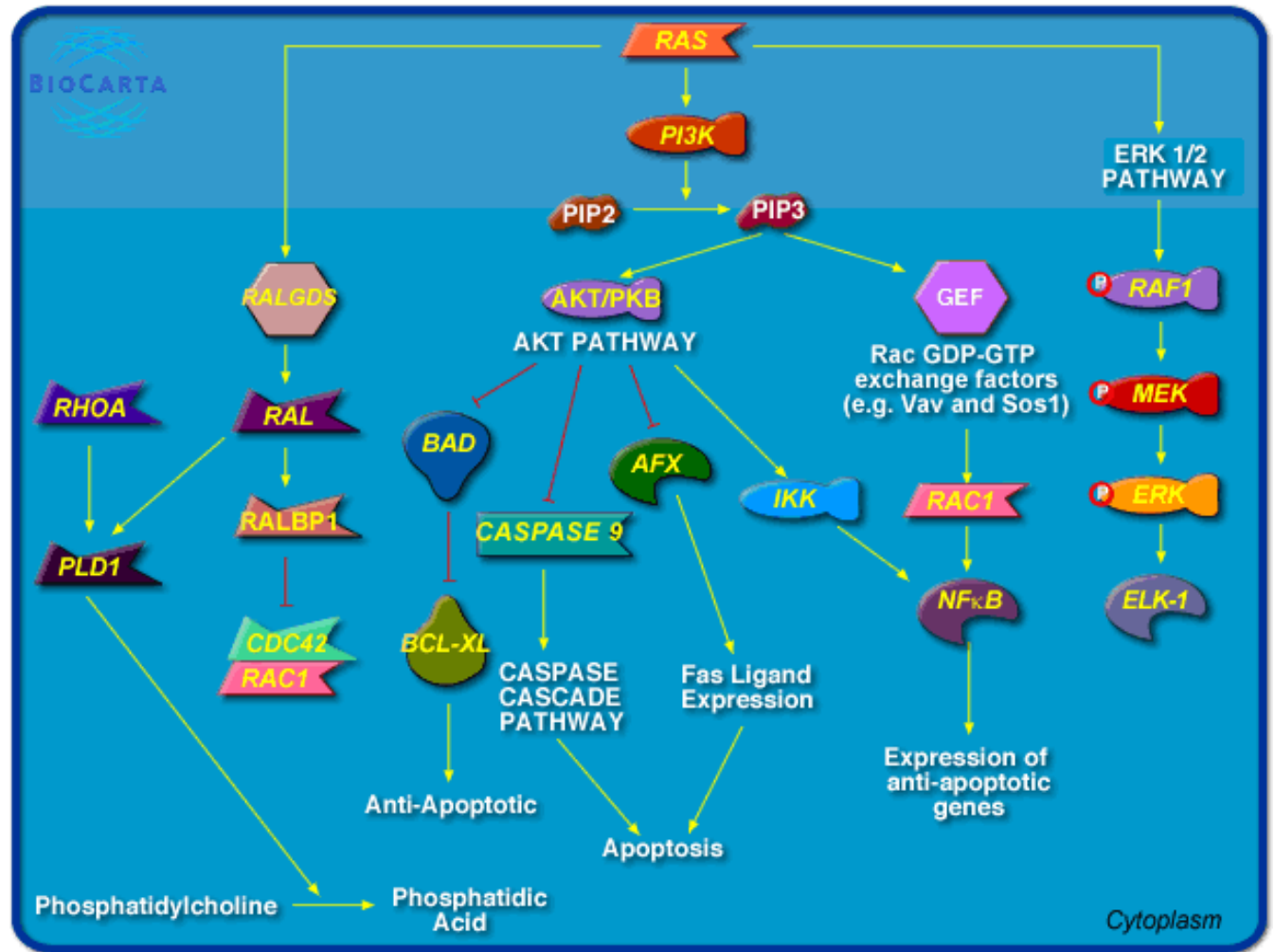
MAPK

Targets Of MAPK
Transcription Factors

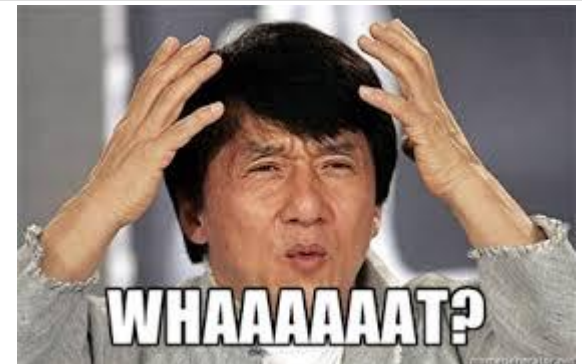


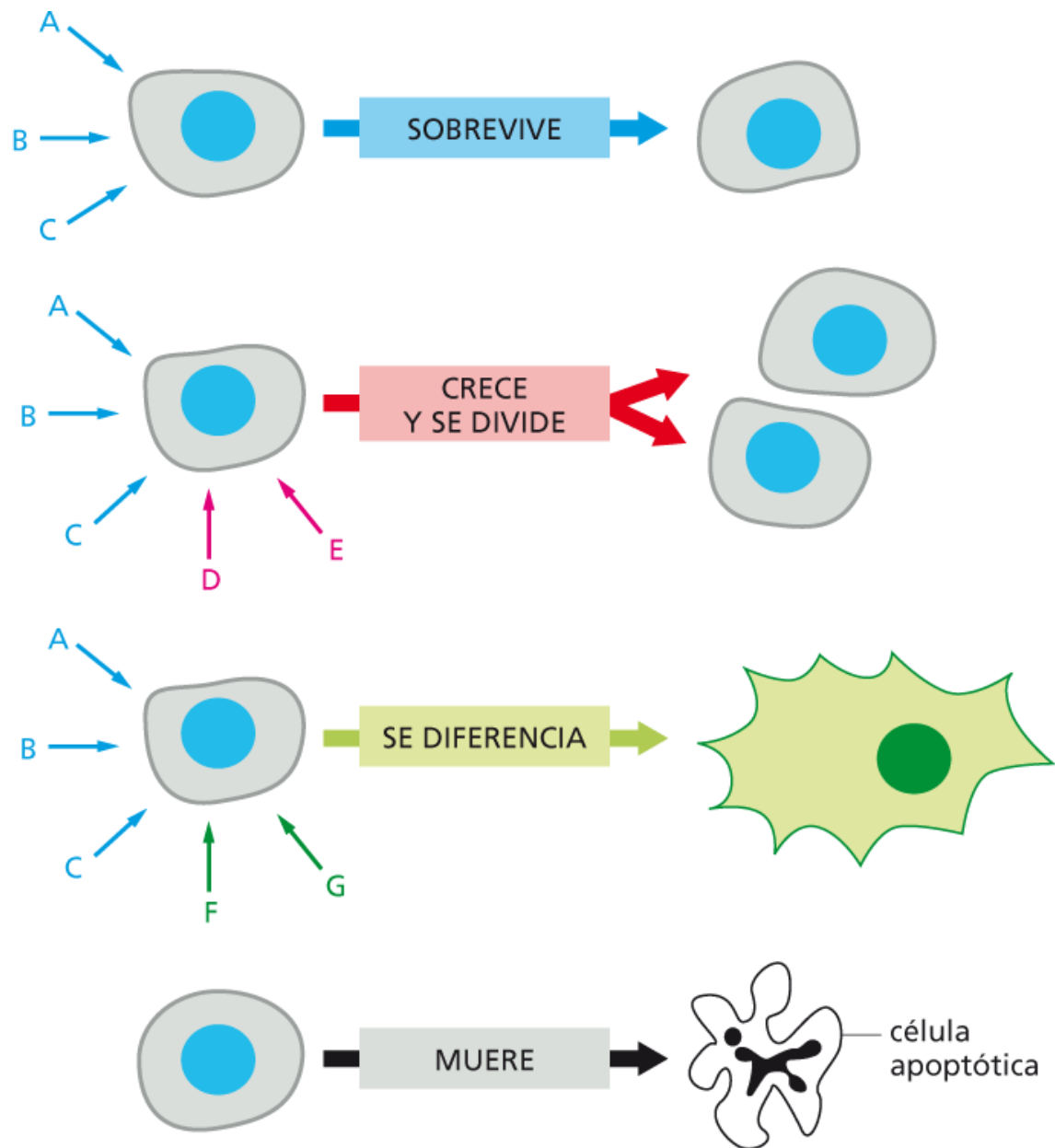
APOPTOSIS

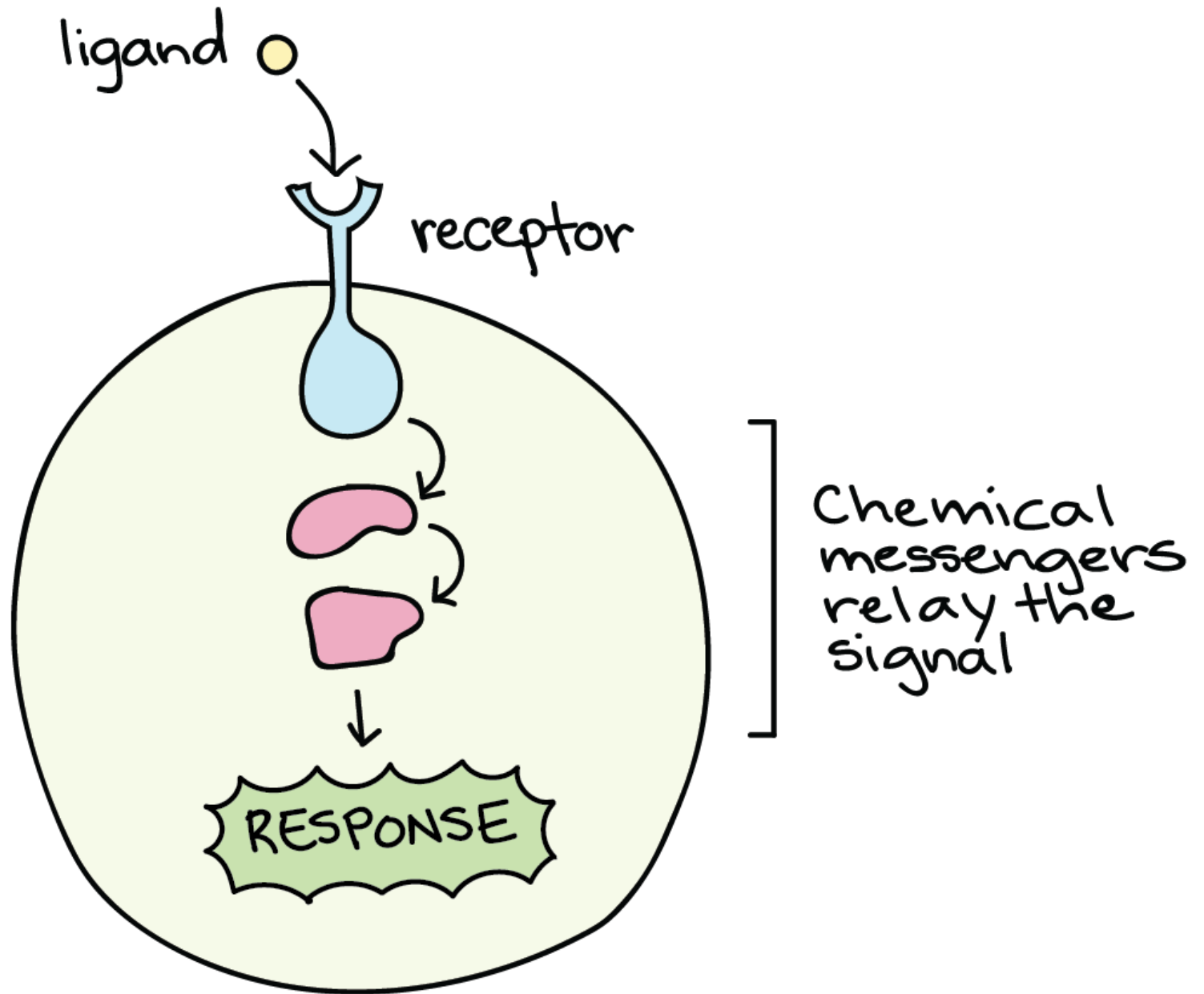
Know the signs.



•Múltiples vías de transducción de señales regulando el mismo evento celular (distintos ángulos; expresión de genes antiapoptóticos, inhibición de vías proapoptóticas e inhibición de inhibidores de vías antiapoptóticas)







Fin