



Señalización celular y transducción de señales

- *¿Cómo se comunican las células?*
- *¿Cómo se transmiten las señales entre las células?*
- *¿Cómo se transmiten las señales a través de la membrana celular hacia el interior celular?*
- *¿Cómo se transmiten las señales en el interior de la célula?*
- *¿Cómo las señales afectan la función celular?*

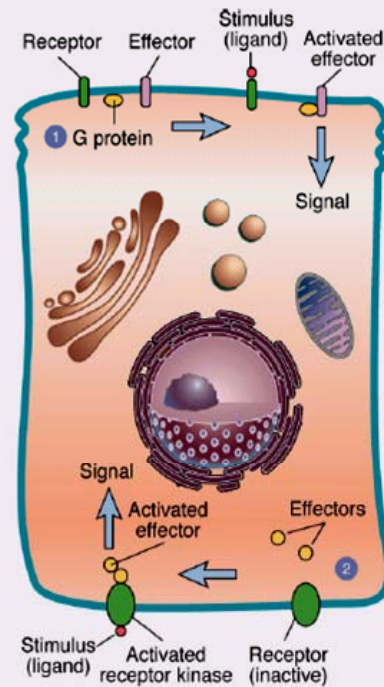
Señalización celular y transducción de señales

- Señalización celular:

Comunicación entre diferentes grupos de células y tejidos cómo un grupo de células informa que hacer a otro grupo de células.

- Transducción de señales:

la presencia de una señal extracelular puede producir un cambio intracelular sin que la señal inicial atraviese la membrana.

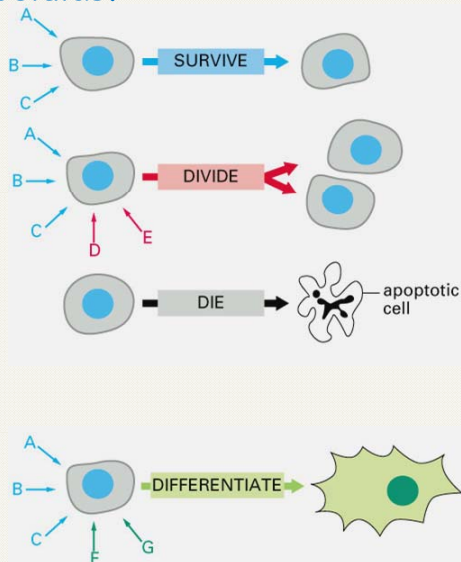


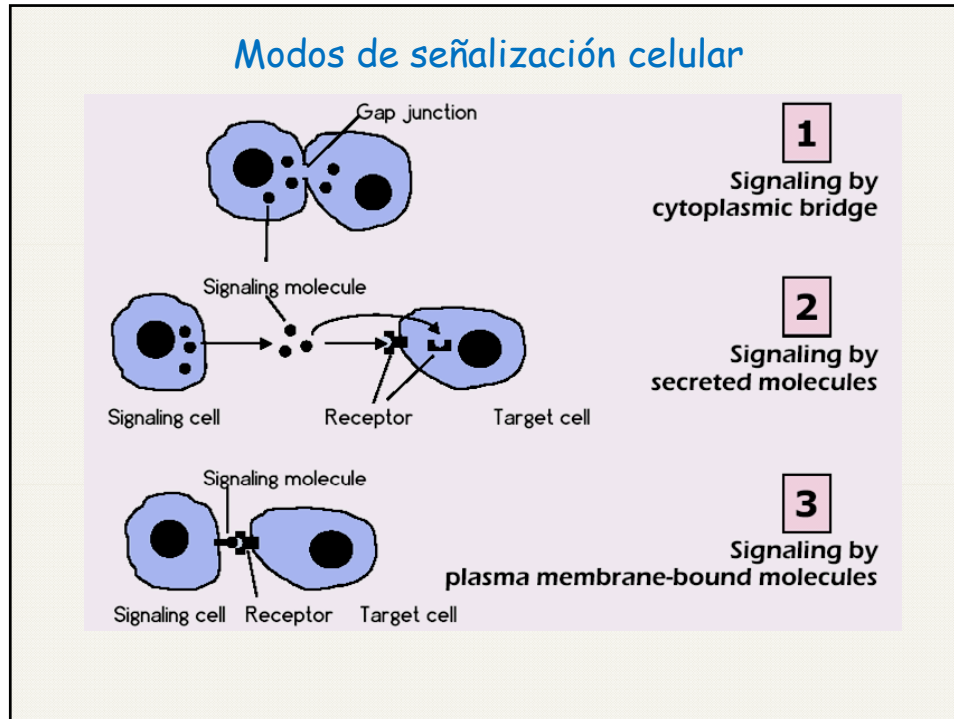
¿Porqué se comunican las células?

- Las células necesitan saber si van a:
 - vivir
 - dividirse
 - morir

- Durante el desarrollo las células se diferencian para adoptar roles especializados.

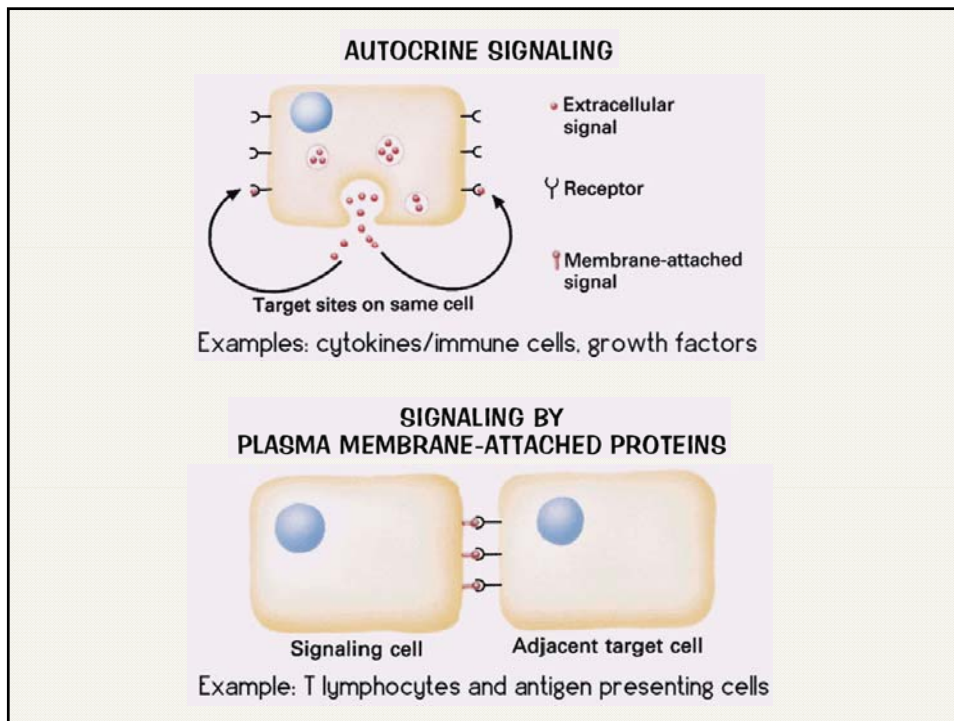
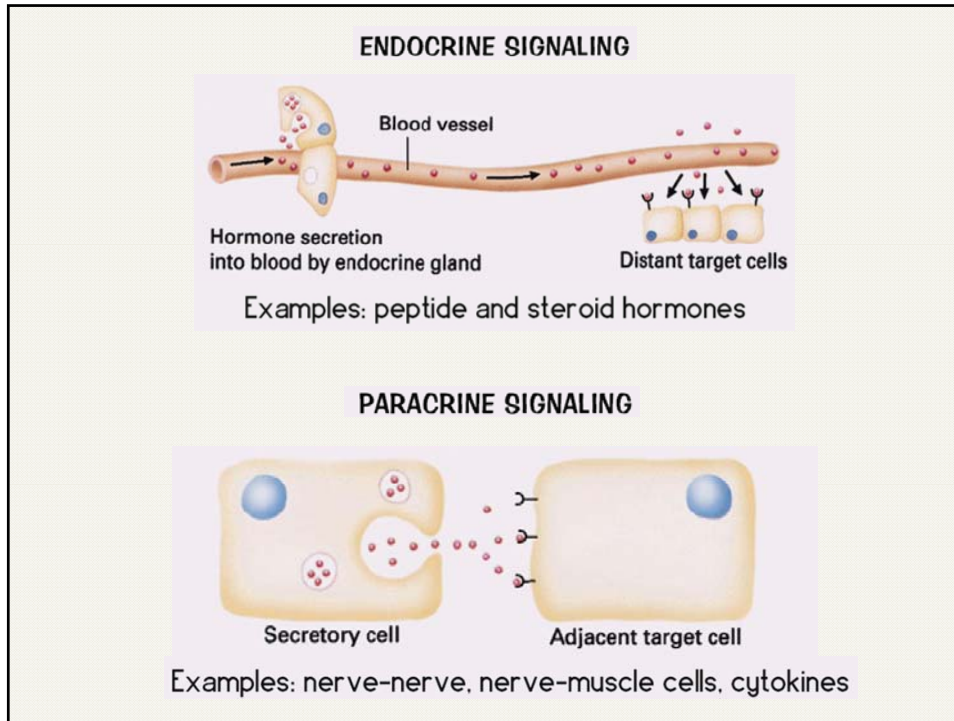
- ✓ Neurotransmisión
- ✓ Regulación metabólica
- ✓ Contracción-expansión
- ✓ Características sexuales secundarias





Tipos de señalización

- **Endócrina:** las moléculas de señalización actúan sobre las células "targets" distantes de su sitio de síntesis por las células de los órganos endócrinos
- **Parácrina:** las moléculas de señalización liberadas por una célula afecta las células "targets" en estrecha proximidad
- **Autócrina:** las células responden a sustancias que ellas mismas liberan
- **Señal unida a membrana-receptor:** células "targets" responden a moléculas unidas a la membrana plasmática de las células de señalización (desarrollo, respuesta inmune)



	Señales endócrinas	Señales sinápticas
Ligando	hormonas	neurotransmisores
Secreción	sangre: \uparrow difusión \Rightarrow \uparrow dilución de la señal	espacio sináptico 100nm al "target": \downarrow difusión \Rightarrow \downarrow dilución
Concentración efectiva	actúa a \downarrow concentraciones ($<10^{-8}$ M)	actúa a \uparrow concentraciones (Acetilcolina: 5×10^{-4} M)
Afinidad del receptor	\uparrow (alta)	\downarrow \Rightarrow rápida disociación del neurotransmisor
Velocidad transmisión	\downarrow (lenta)	\uparrow rápido (impulso nervioso: 100 m/seg, largas distancias)

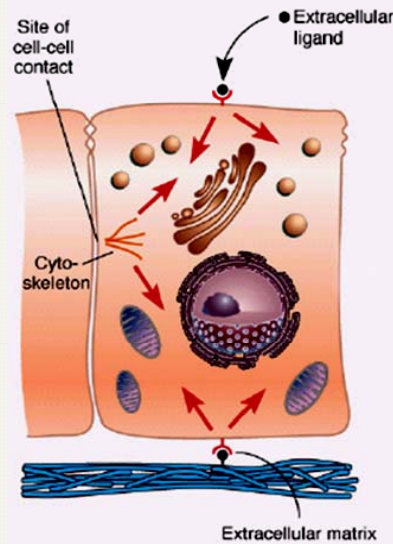
Figure 15-5 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Etapas de la señalización celular

- 1- Síntesis de la molécula señal en la célula de señalización
- 2- Liberación de la molécula señal desde la célula de señalización
- 3- Transporte de la molécula señal hacia la células "target"
- 4- Detección y unión de la molécula señal por un receptor específico
- 5- Cambios en el metabolismo celular o expresión de genes gatillados por el complejo molécula señal-receptor
- 6- Remoción de la señal, terminación de la respuesta celular

Respuestas celulares a la señalización

Dependiendo del tipo celular y estímulo:



- Activación de la duplicación o transcripción del DNA
- Cambios en la expresión de genes
- Alteración de la actividad de Ez. Metabólicas
- Remodelación del citoesqueleto
- Cambios en la permeabilidad a iones
- Secreción de una hormona o proteína
- Muerte celular

Moléculas señales afectan a las células "target"

- Factores de crecimiento: **promueven la supervivencia y estimulan la proliferación celular**
- Acetilcolina: **neurotransmisor (por ej. unión neuromuscular)**
- Hormona tiroidea: **estimula el metabolismo**
- NO: **relaja células musculares en los vasos sanguíneos**
- Adrenalina: **incrementa la contracción de corazón**
- Testosterona: **induce las características sexuales secundaria de los machos**

¿Cómo se comunican las células?

1. RECONOCIMIENTO DE LA SEÑAL

- ✓ Unión del ligando al receptor

2. TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL

- ✓ transferencia de la señal al interior celular
- ✓ modulación de la actividad de proteína kinasas y fosfatasa

3. RESPUESTA

- ✓ estado de fosforilación de los "targets"
- ✓ modulación de la actividad del efector
- ✓ reversibilidad de la respuesta

Ruta de señalización

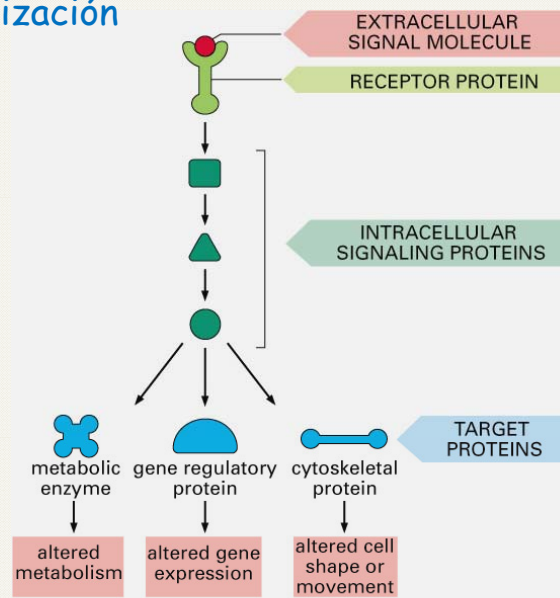
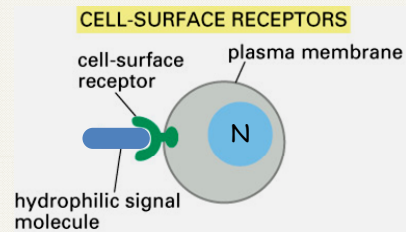


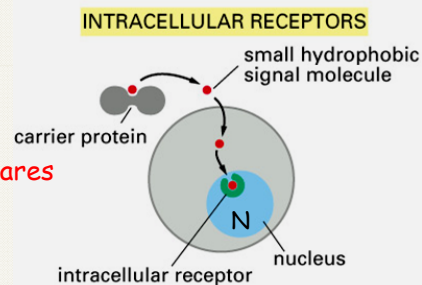
Figure 15-1. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

¿Cómo las señales son transmitidas hacia el interior celular?

- Moléculas de señalización **hidrofílicas** (la mayoría) se unen a **receptores de la membrana plasmática** donde la información es convertida de una forma a otra en un proceso denominado **transducción de señales**



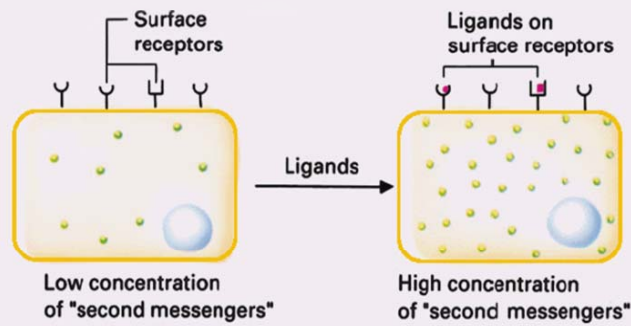
- Moléculas de señalización **hidrofóbicas** tales como **Testosterona** o gases como **NO** pueden atravesar la membrana e interactuar con **receptores intracelulares**



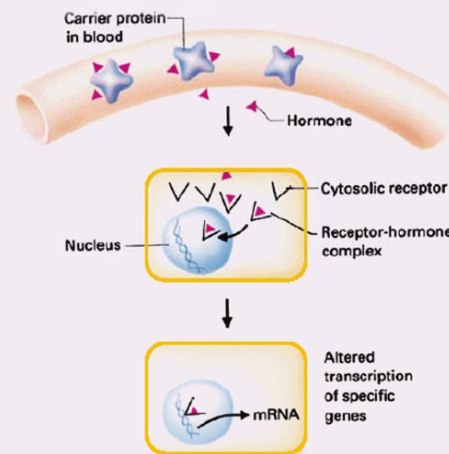
Existen tres tipos de ligandos

- 1- Ligandos hidrofílicos con **receptores de la membrana plasmática**
 - hormonas peptídicas
 - moléculas pequeñas cargadas
- 2- Ligandos lipofílicos con **receptores citoplasmáticos o nucleares**
 - hormonas esteroidales y tiroideas
- 3- Ligandos lipofílicos con **receptores de la membrana plasmática**
 - prostaglandinas (**núcleo**)

WATER SOLUBLE LIGANDS WITH EXTRACELLULAR RECEPTORS
(peptide hormones, small charged molecules
e.g. histamine, epinephrine)



LIPOPHILIC LIGANDS WITH INTRACELLULAR RECEPTORS
(e.g. estrogen, progesterone)



¿Qué son los receptores?

- Los receptores son proteínas asociadas a la membrana plasmática o localizados en el interior celular
- Los receptores reconocen y se unen a las moléculas señales
- La unión ligando-receptor ⇒ cambios en el comportamiento celular

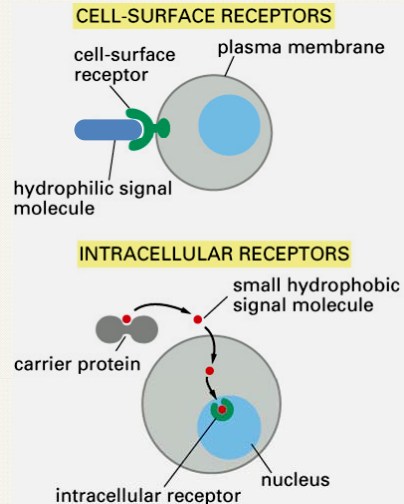


Figure 15-3. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Diferentes clases de proteínas de señalización intracelular

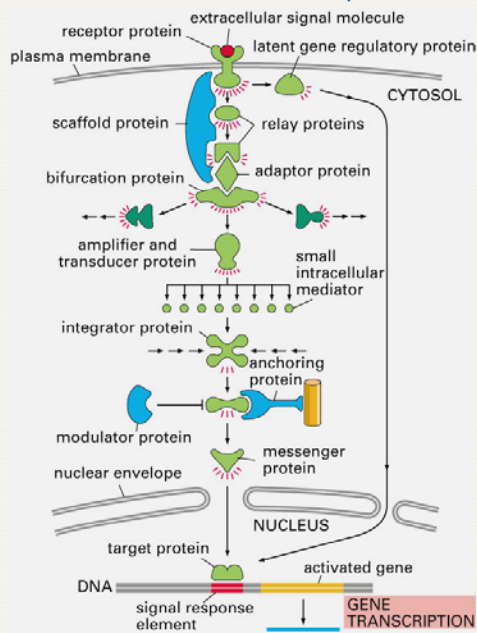
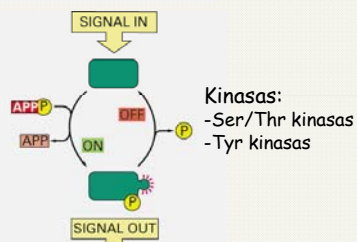


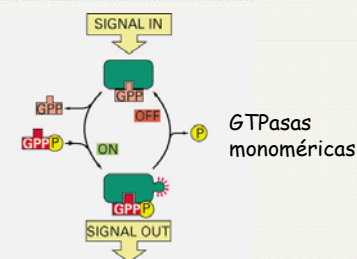
Figure 16-16. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

proteínas de señalización: "switches" moleculares

(A) SIGNALING BY PHOSPHORYLATION

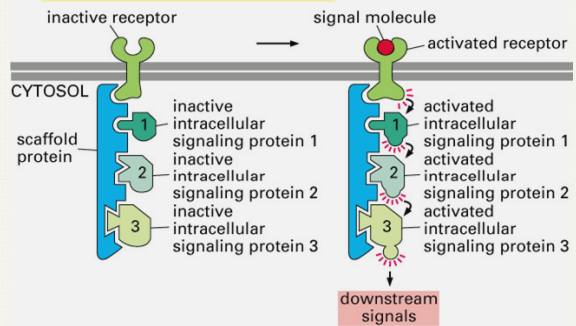


(B) SIGNALING BY GTP-BINDING PROTEIN

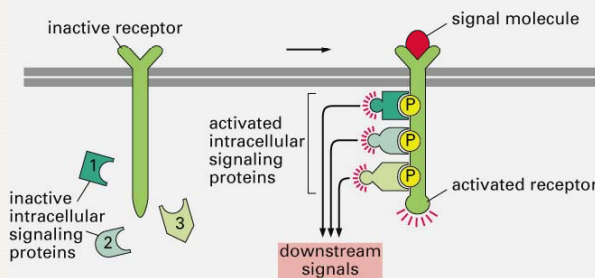


Complejos de señalización intracelular

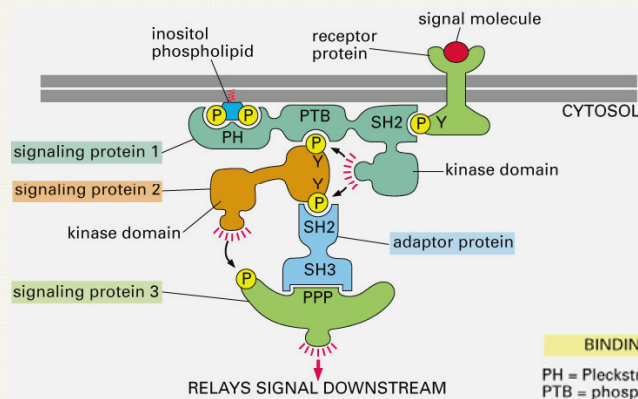
(A) PREFORMED SIGNALING COMPLEX ON SCAFFOLD



(B) ASSEMBLY OF SIGNALING COMPLEX FOLLOWING RECEPTOR ACTIVATION



Dominios que participan en la interacción de proteínas de señalización



BINDING DOMAIN

- PH = Pleckstrin homology domain
- PTB = phosphotyrosine-binding domain
- SH2 = Src homology 2 domain
- SH3 = Src homology 3 domain

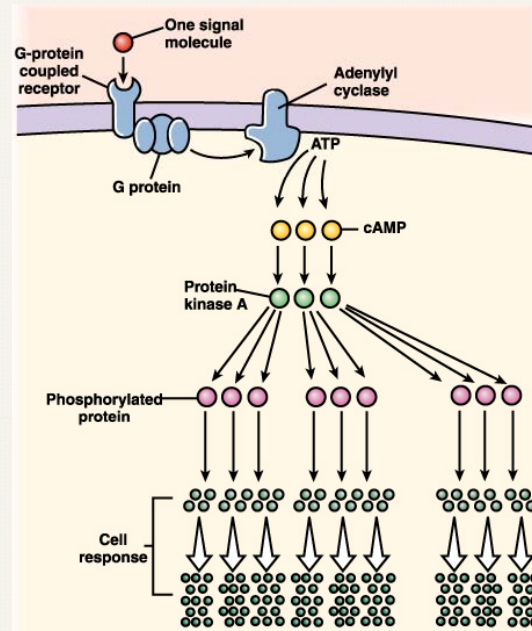
MOTIF RECOGNIZED

- = phosphorylated inositol phospholipid
- = phosphotyrosine
- = proline-rich motif

Dominios PDZ: proteínas "scaffold":
 se une al C-terminal de proteínas de señalización, otros PDZ y lípidos

Figure 15-20 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell

Amplificación de la señal intracelular

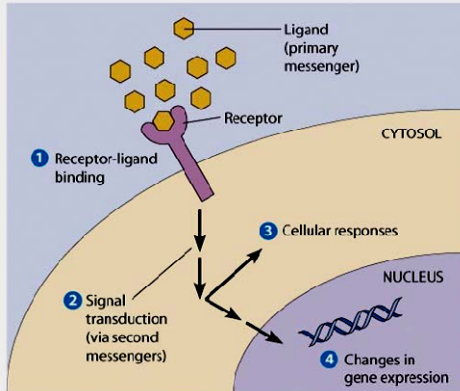


Especificidades de los receptores

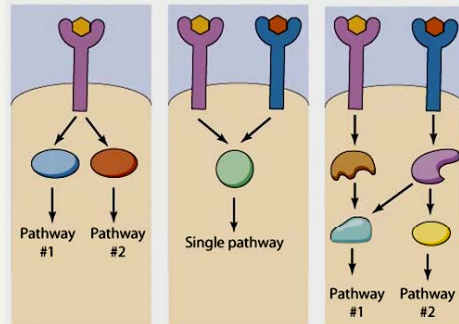
- **Especificidad de ligando**
 - Cambio conformacional del receptor
- **Especificidad de unión**
 - El mismo receptor en diferentes células
 - Diferentes receptores sobre la mismas células
- **Especificidad de efector**
 - Dependiendo de la especificidad ligando/receptor
 - Dependiendo del tipo de células

Interacción ligando-receptor vs. transducción de señales

(a) The general flow of information during cell signaling



(b) Different ways in which signals can be integrated

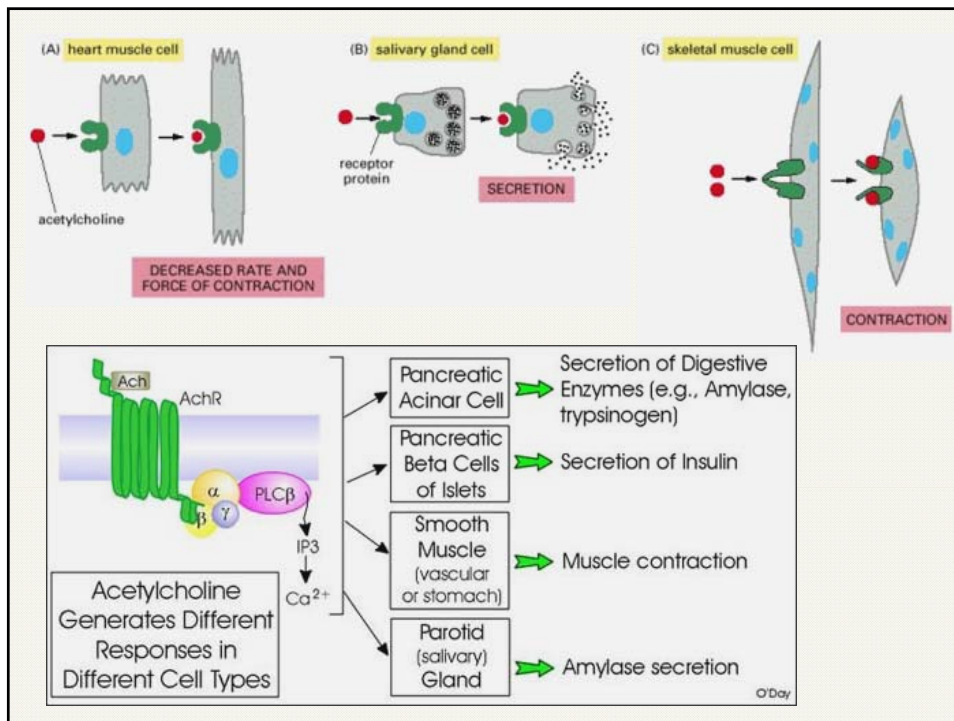


1 One receptor activates multiple pathways

2 Different receptors activate the same pathway

3 Different receptors activate different pathways; one pathway affects the other

Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.



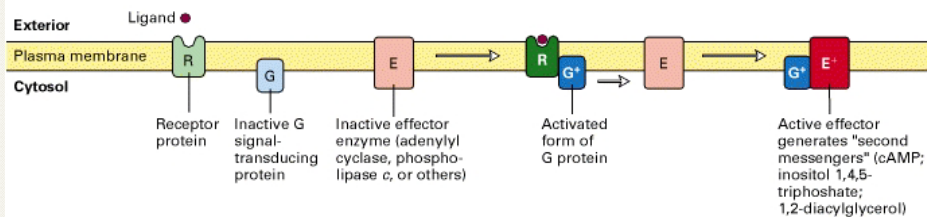
Clases de receptores de membrana plasmática

- 1- Receptores acoplados a proteínas G (GPCRs).
- 2- Receptores asociados a canales iónicos.
- 3- Receptores que carecen de actividad catalítica intrínseca asociados directamente con proteínas tirosina kinasas citosólicas.
- 4- Receptores con actividad catalítica intrínseca (RTKs).

Receptores acoplados a proteínas G (GPCRs)

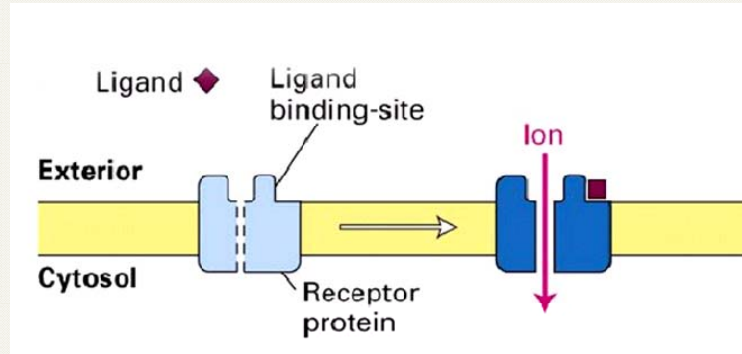
(receptors for epinephrine, glucagon, serotonin)

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



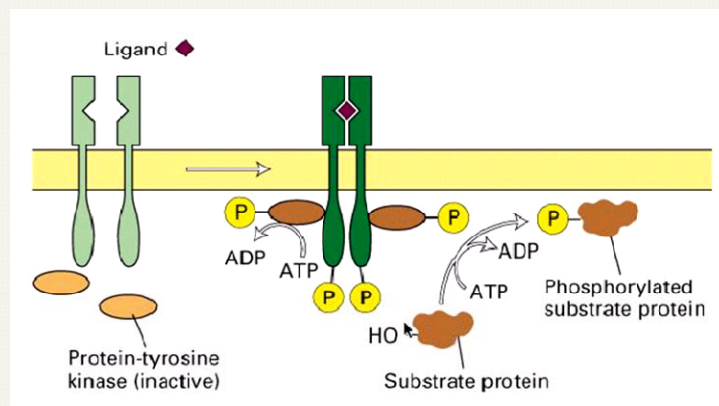
Receptores asociados a canales iónicos

(receptors for acetylcholine, GABA)



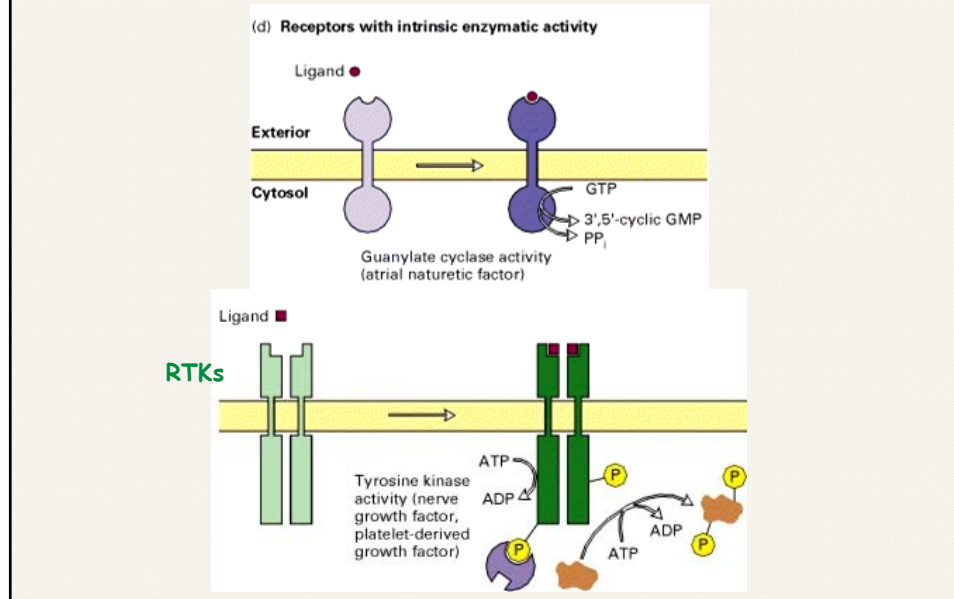
Receptores asociados tirosina kinasas no catalíticas

(receptors for erythropoietin, interferons)



Receptores con actividad catalítica intrínseca

(Receptor Tyrosine Kinases- for growth factors)



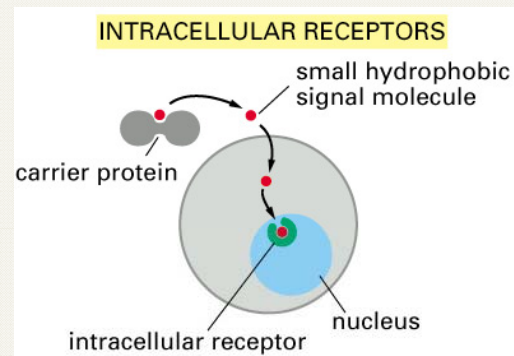
Receptores intracelulares

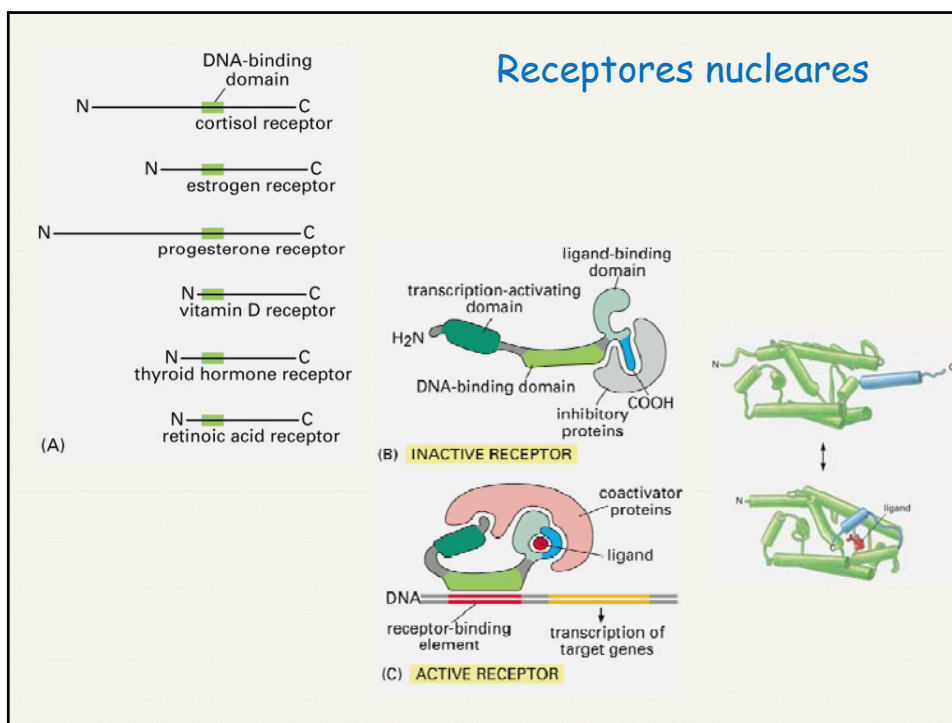
- **Ligandos liposolubles**
- Receptores en el **citósol** o en el **núcleo** unidos a **inhibidores**.
- Unión del ligando ⇒ cambio **conformacional del receptor** ⇒ liberación del inhibidor

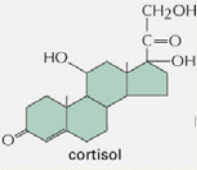
- **Cortisol**: se une a receptores en citósol y luego entra al núcleo

- **Hormona tiroidea y retinoides**: se unen al DNA en el núcleo inclusive en ausencia de ligando

Factores de transcripción que aumentan o suprimen la expresión génica



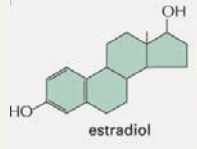




cortisol

Sintetizado por la **corteza adrenal** por estímulo de adrenocorticotrofina (**ACTH, hipófisis**)

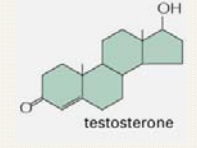
- glucocorticoide: gluconeogénesis en hígado y riñón ⇒ elevan la glucemia
- degradación de proteínas y aumentan por tanto la liberación de aminoácidos a la sangre, algunos utilizados en la gluconeogénesis
- la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo: efecto lipolítico: aumento ácidos grasos en el plasma



estradiol

Sintetizada en los **ovarios** por acción de la hormona luteinizante (**LH, adenohipófisis**), también la corteza suprarrenal y la placenta.

- desarrollo sexual de la mujer: ovulación y engrosamiento del endometrio.
- lipogénesis

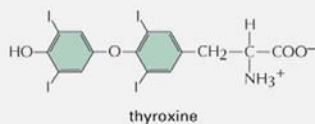


testosterone

Sintetizada en los **testículos**, por acción de la hormona luteinizante (**LH, adenohipófisis**)

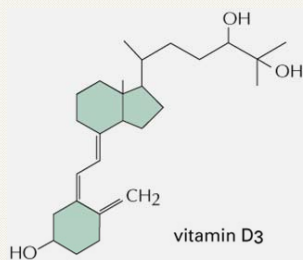
- características sexuales secundarias, desarrollo de los genitales externos e internos masculinos

T4, tetrayodotironina

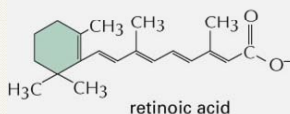


- Sintetizada por la **glándula tiroides** por acción de la tirotrópina (**TSH, hipófisis**).
- estimular el metabolismo de los hidratos de carbono y grasas, activando el consumo de oxígeno
- degradación de proteínas dentro de la célula.
- hígado: metabolismo de glucosa a piruvato, gluconeogénesis a partir de grasas, liberación de colesterol
- secreción de jugos digestivos
- contracción de músculo liso
- desarrollo, tono y función de músculo esquelético y cardíaco
- crecimiento y coordinación de la maduración con la edad de los huesos
- desarrollo del sistema nervioso durante la juventud, y mantención de su función durante la adultez
- concepción y secreción de leche
- hidratación, secreción de glándulas exócrinas y crecimiento del pelo de la piel.

Colecalciferol



- ingestión de alimentos con esta vitamina (leche y huevo).
- transformación del colesterol o del ergosterol (vegetales) por las radiaciones solares
- regulación de los niveles de calcio y fósforo en sangre: absorción intestinal a partir de los alimentos y reabsorción de calcio a nivel renal



- obtención por oxidación de Vitamian A (retinol, retinal)
- embriogénesis: a través de los genes Hox
- diferenciación celular: transcripción de diferentes conjuntos de genes específicos, dependiendo del tipo celular

