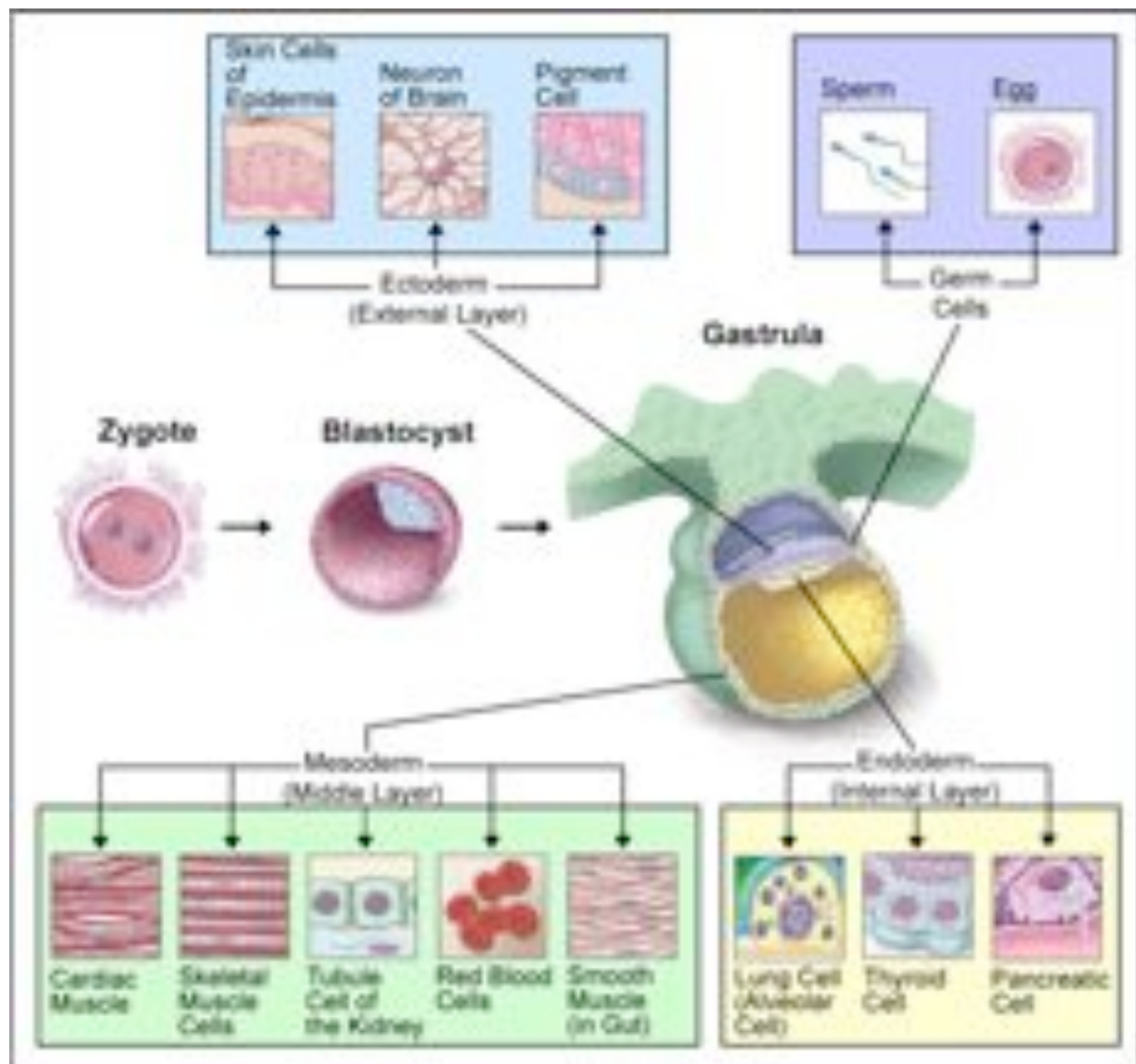


Organismos



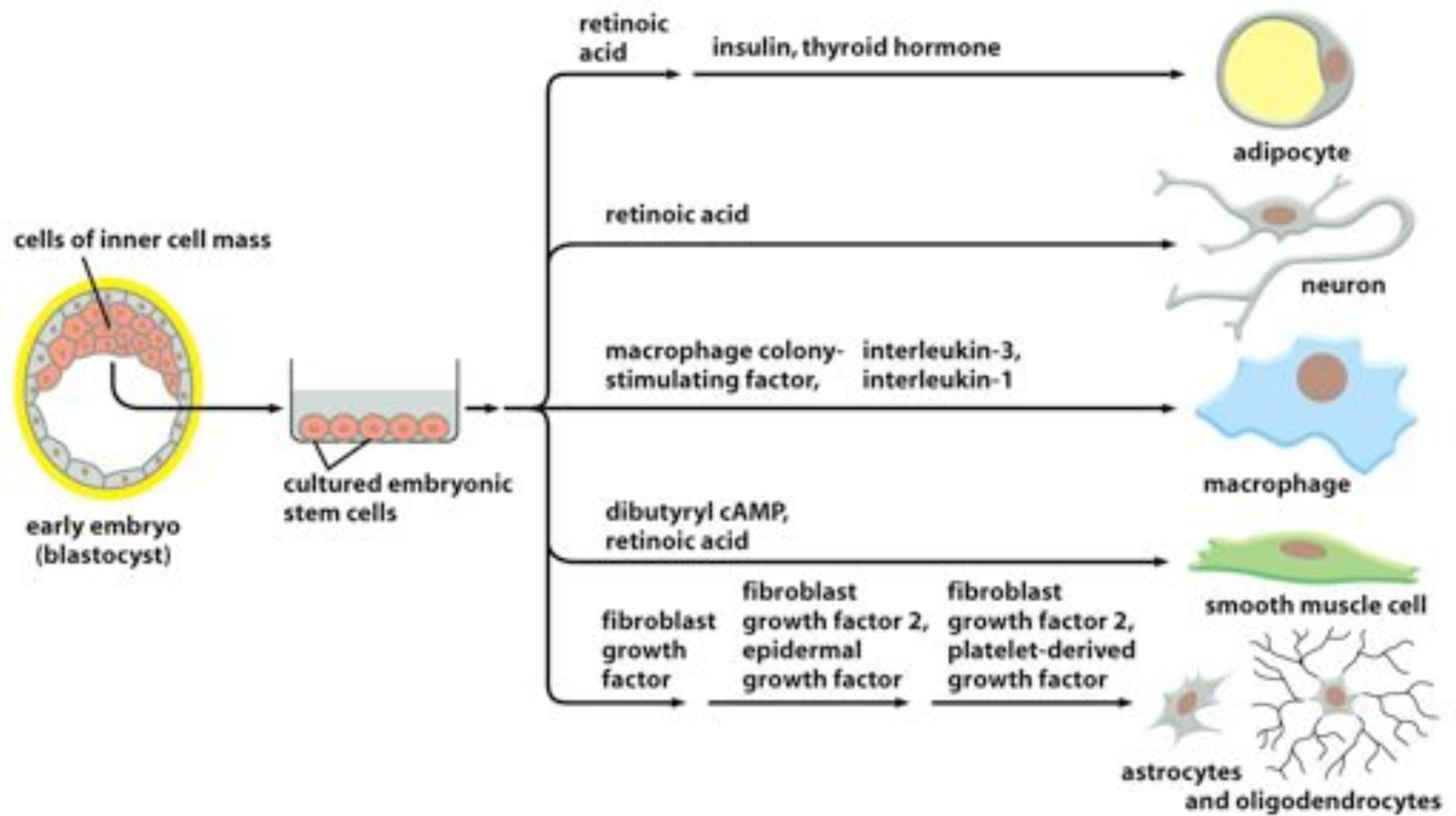
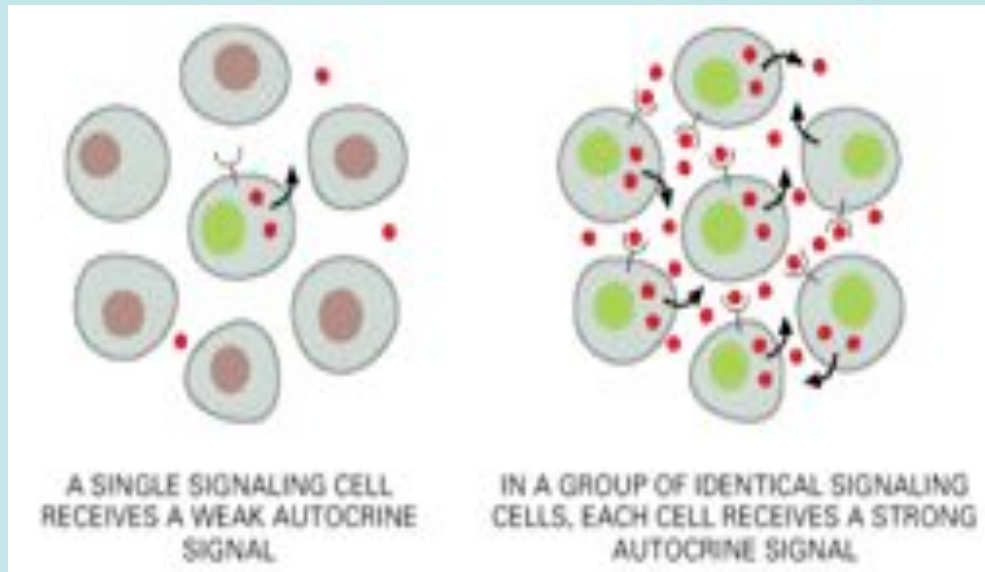


Figure 23-68 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Señalización Celular (Transducción de Señales)

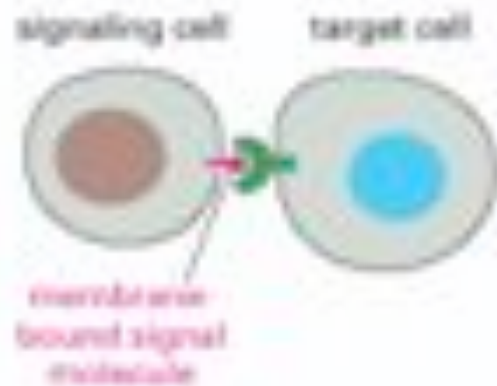
La señalización autocrina puede coordinar decisiones de grupos de células idénticas



Señalización autocrina. Un grupo de células idénticas produce concentraciones de molécula señal más elevadas que una célula sola.

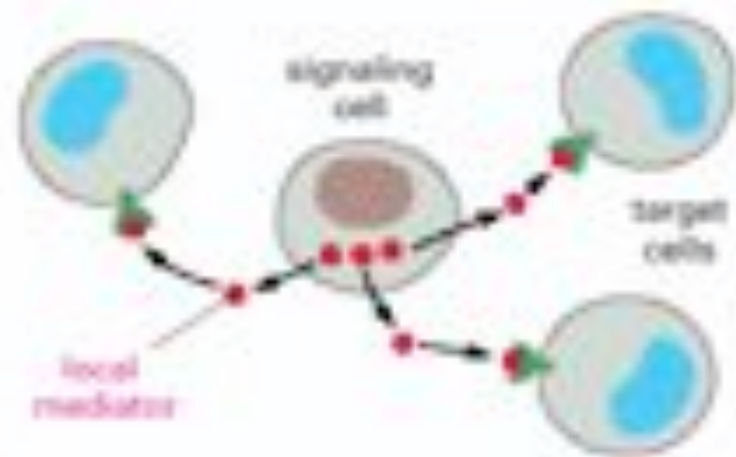
Las moléculas de señal extracelular pueden actuar a corta y larga distancia

(A) CONTACT-DEPENDENT

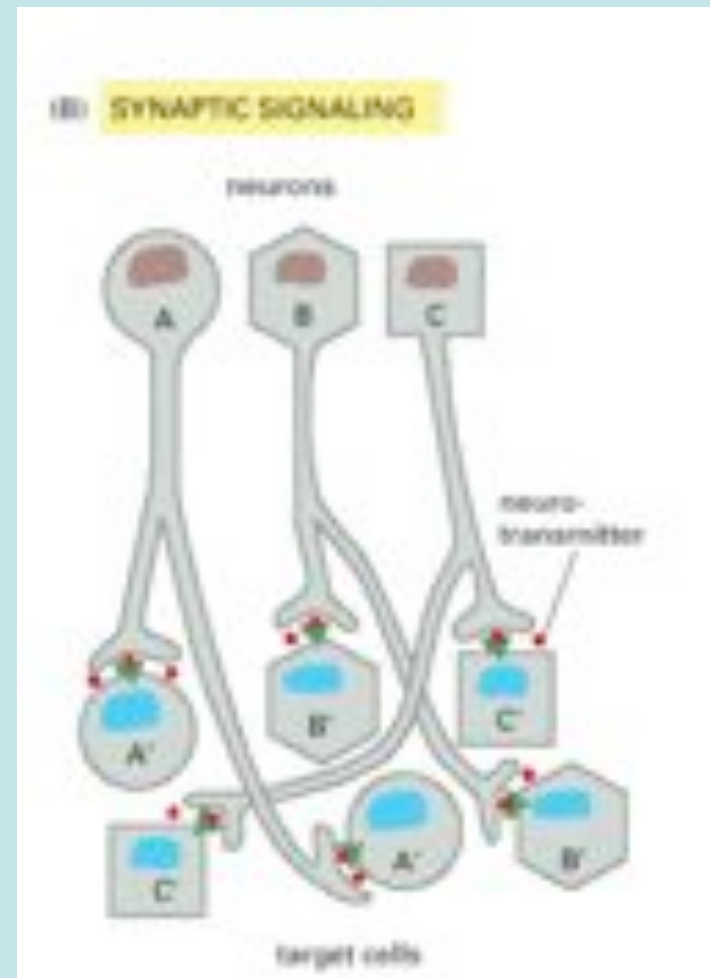
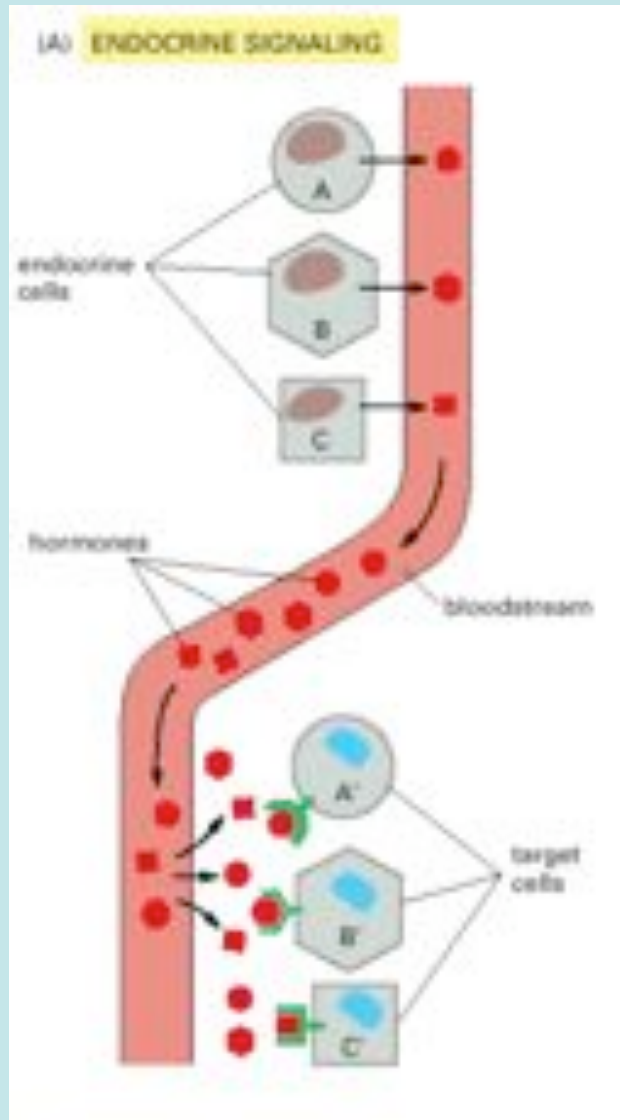


Paracrina = una sustancia (**mediador local**) es secretada por una célula y actúa localmente en células vecinas Ej: Factores de Crecimiento y mediadores Inflamatorios

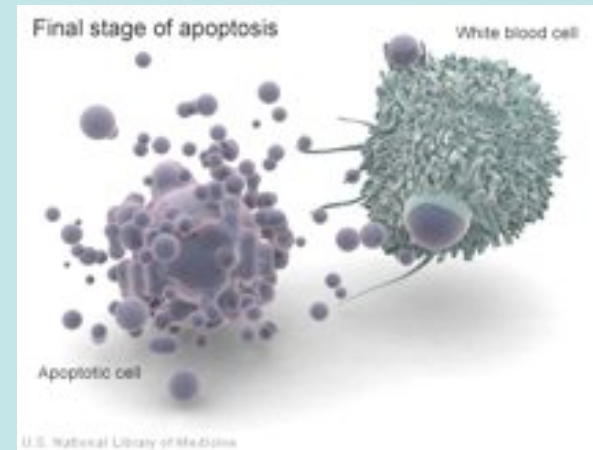
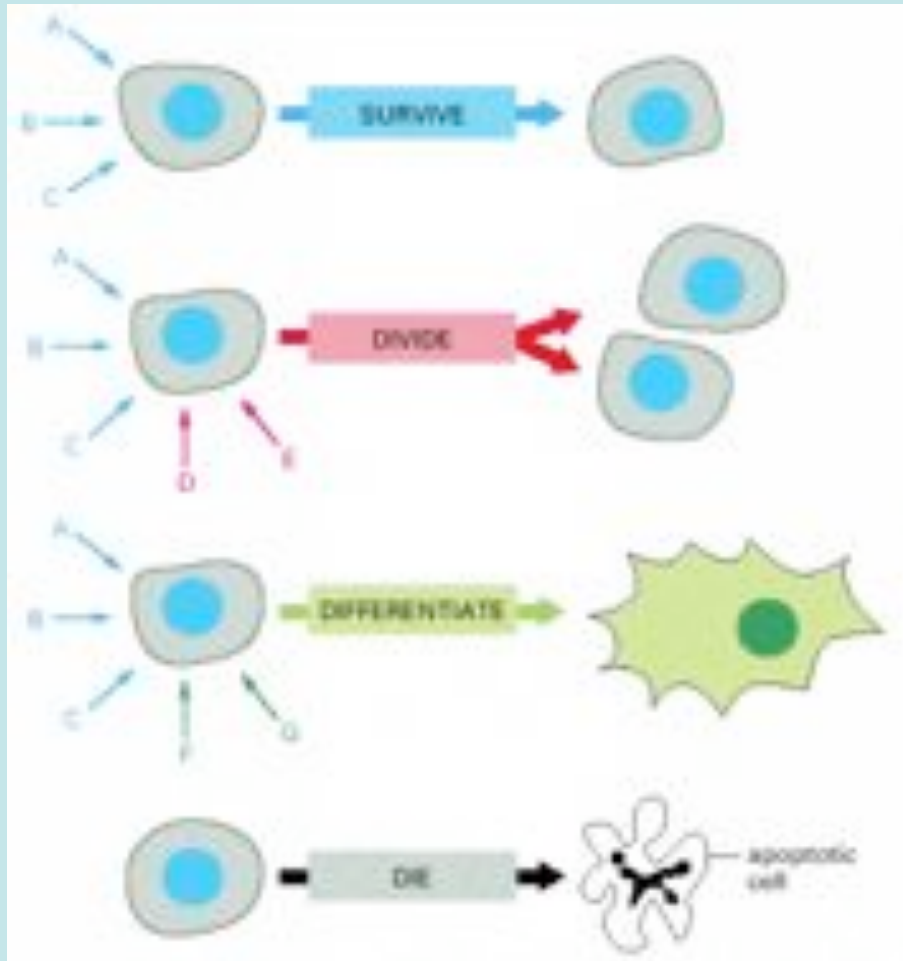
(B) PARACRINE



Contraste entre las señalización endocrina y la sináptica



Señalización y Respuesta Celular



Las respuestas se relacionan con:

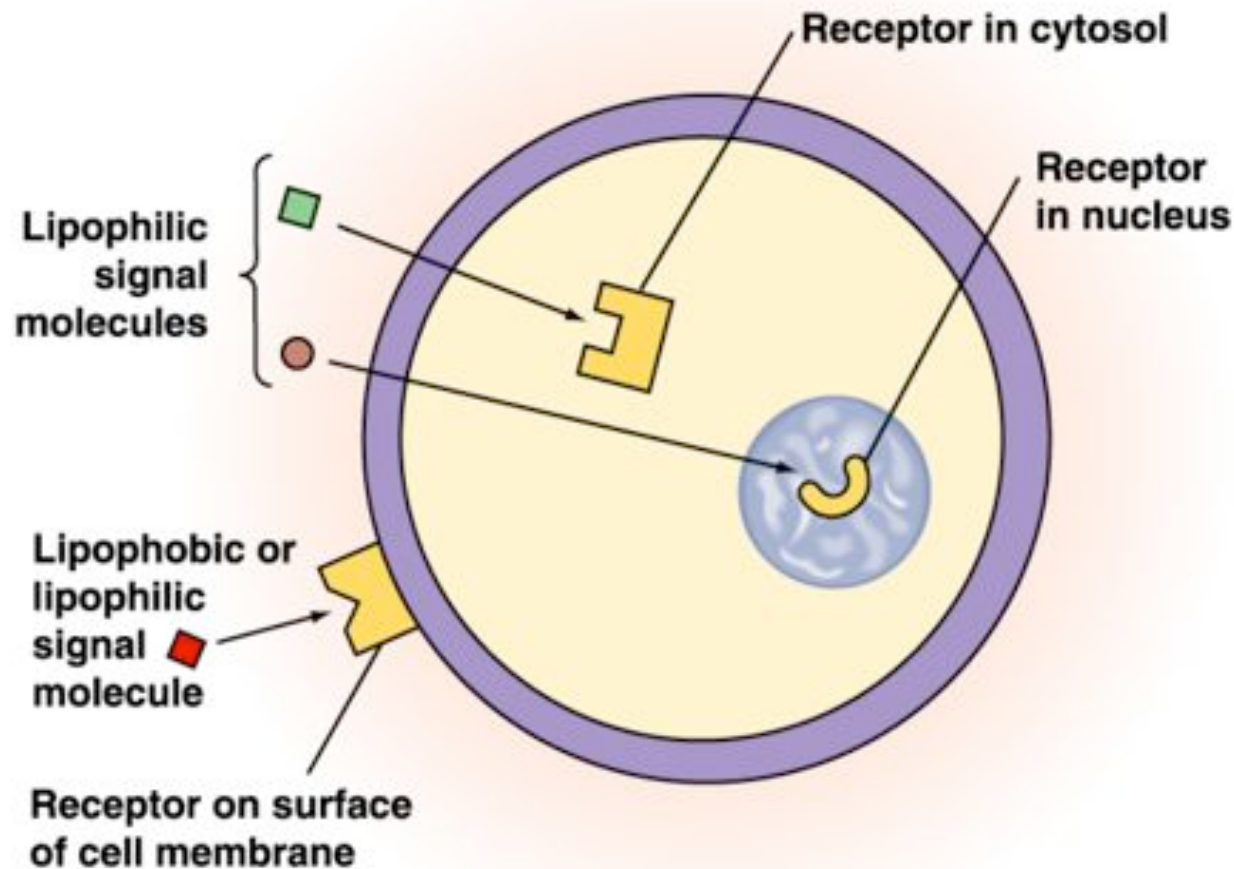
- Supervivencia y/o metabolismo normal.
- Proliferación
- Diferenciación
- Motilidad
- Muerte celular

Cada célula esta programada para responder a combinaciones específicas de moléculas señal

Receptores

Receptores tienen dos funciones:

- Unir el ligando (hormona u otra molécula usada para transmitir la señal)
- Transformar el mensaje del ligando en una respuesta celular

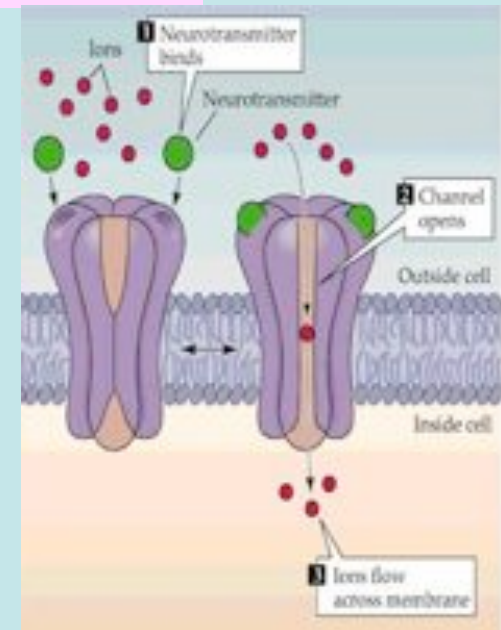


Se conocen tres clases de proteínas receptoras de superficie celular: las asociadas a canales iónicos, las asociadas a proteínas G y las asociadas a enzimas



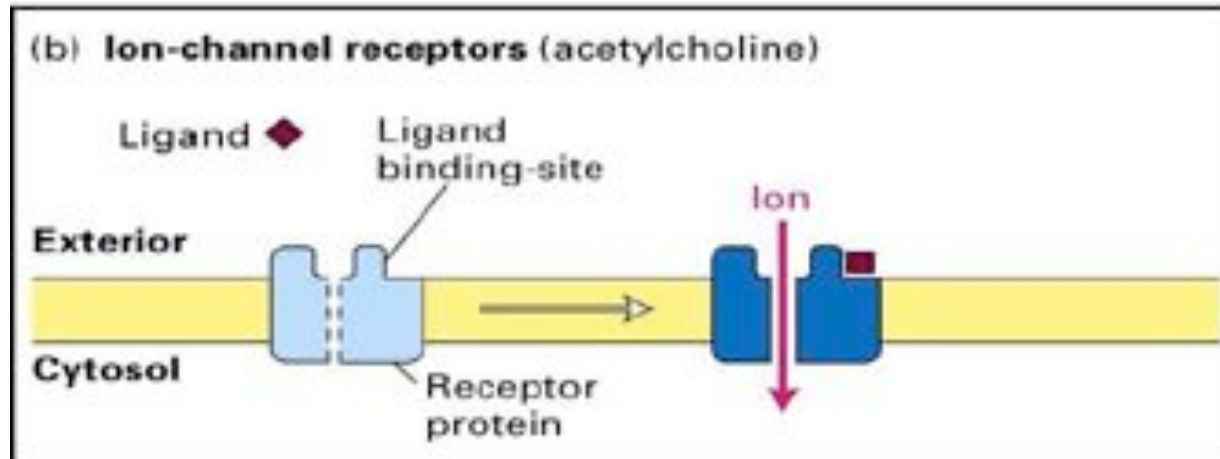
Canales iónicos regulados por transmisor

(A). Receptores que son canales iónicos. La unión del ligando cambia la conformación del receptor de modo que hay flujo de iones específicos a través de él; el movimiento de iones altera el potencial de membrana a través de la membrana celular. Por ejemplo el receptor de acetil colina en la unión neuro-muscular.



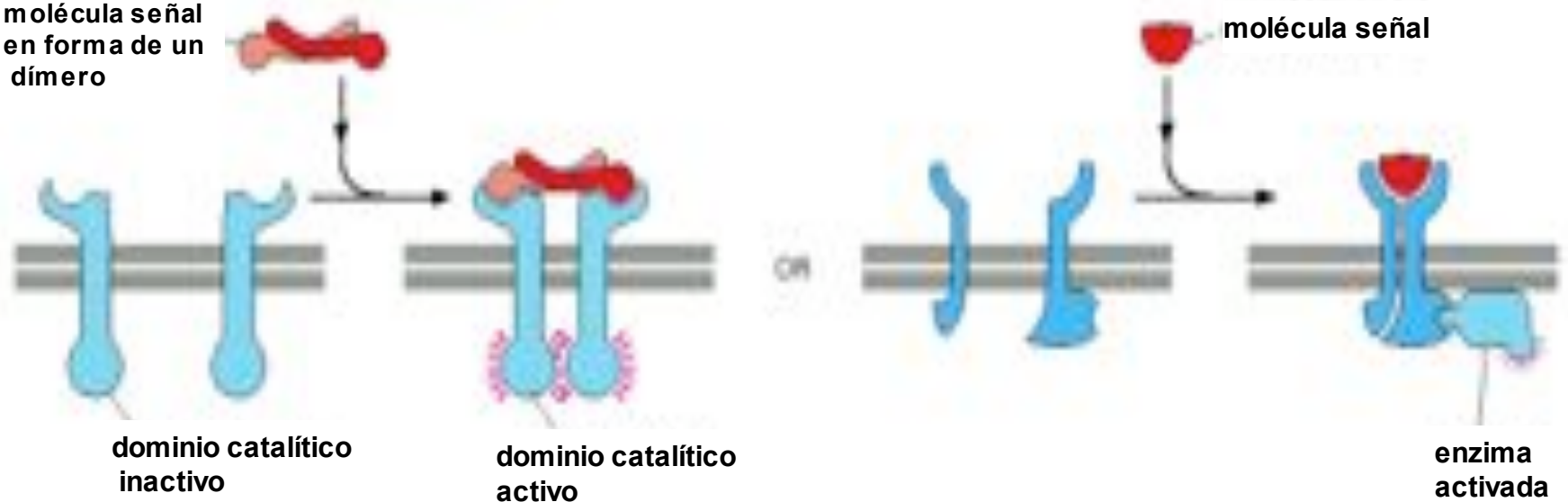
Receptores - Canales Iónicos

- Transmisión rápida a través de sinapsis (SNC)
- Señal química (neurotransmisor) señal eléctrica
- Flujo de iones a través de la membrana (Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Cl^-)
- Gradiente electroquímico potencial de membrana
- Ca^{+2} : puede alterar la actividad de muchas enzimas.

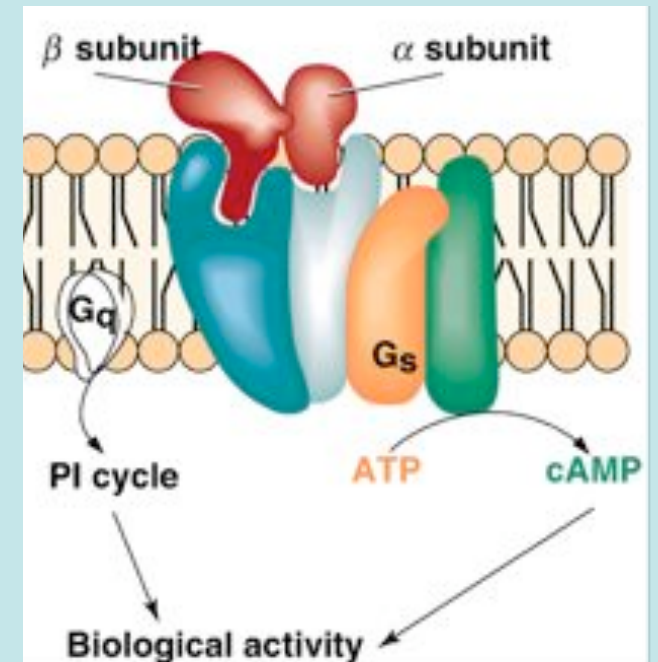
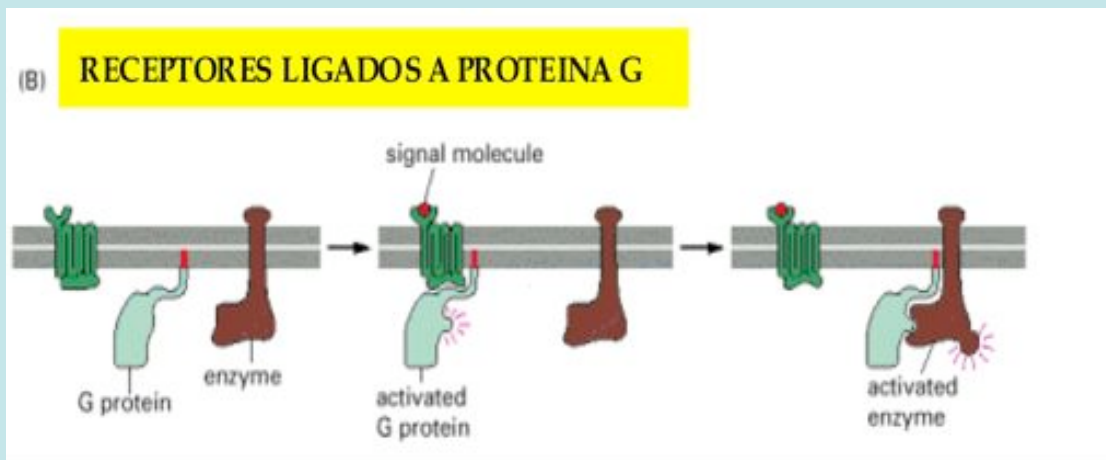


RECEPTORES LIGADOS A ENZIMA

molécula señal
en forma de un
dímero



(C) Enzimas – receptores que tienen actividad enzimática pueden ser quinasas (tirosina quinasas) o nucleótido monofosfato ciclasas (adenilato ciclasas :factores de crecimiento o insulina)

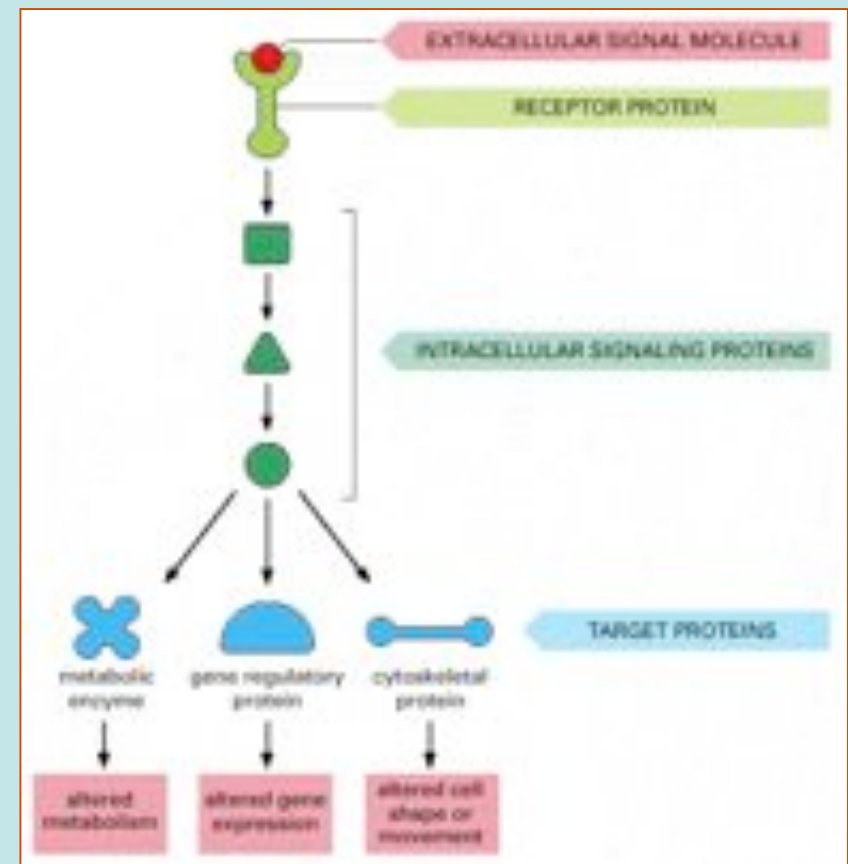


(B). Receptores acoplados o asociados a proteína G (GPCRs). La unión del ligando activa a una proteína G, la cual a su vez activa o inhibe a una enzima que genera un segundo mensajero específico, o modula un canal iónico, produciendo un cambio en el potencial de membrana. Por ejemplo, los receptores de epinefrina, serotonina, y glucagon, muchas hormonas, pigmentos visuales, neurotransmisores.

Señales intercelulares

Una célula animal tiene un sistema elaborado de proteínas que le permiten responder a señales que provienen de otras células

- Proteínas receptoras de la superficie celular.
- Proteínas receptoras intracelulares.
- Proteínas quinasas.
- Proteínas fosfatasas.
- Proteínas que unen GTP.
- Proteínas intracelulares con las que interactúan las proteínas de señal.



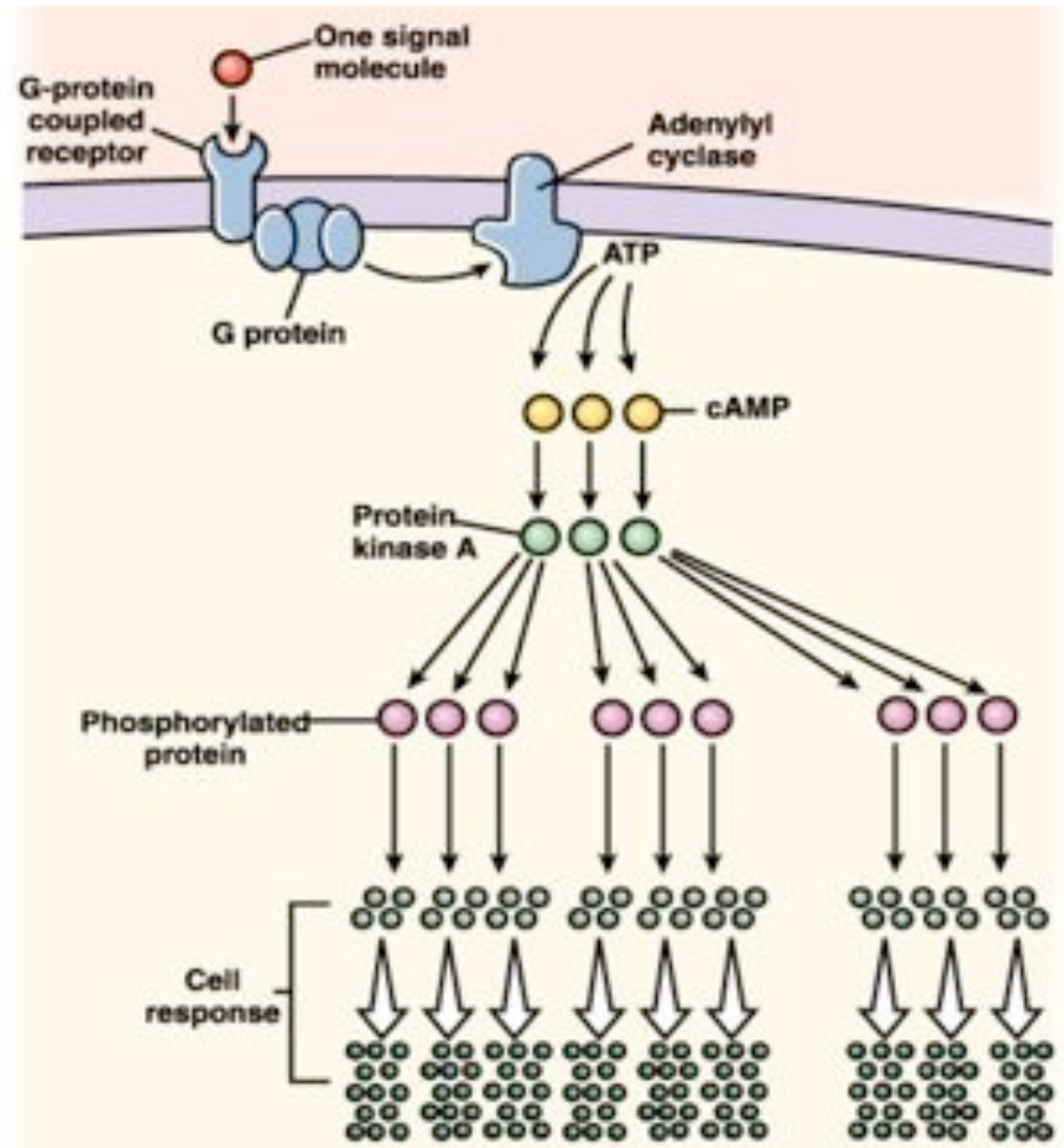
Cascada de Señalización Intracelular

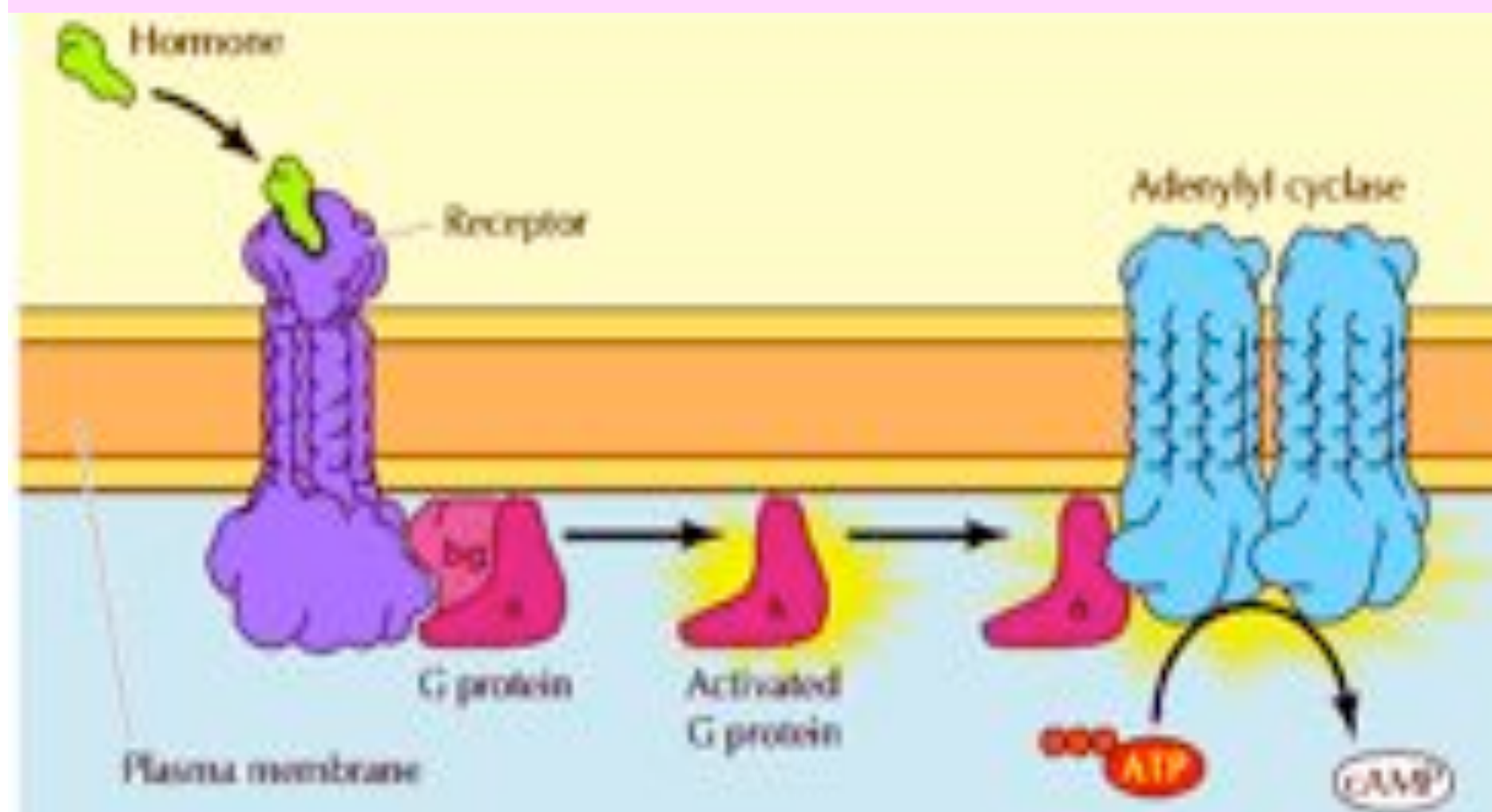
Características de la cascada de señalización:

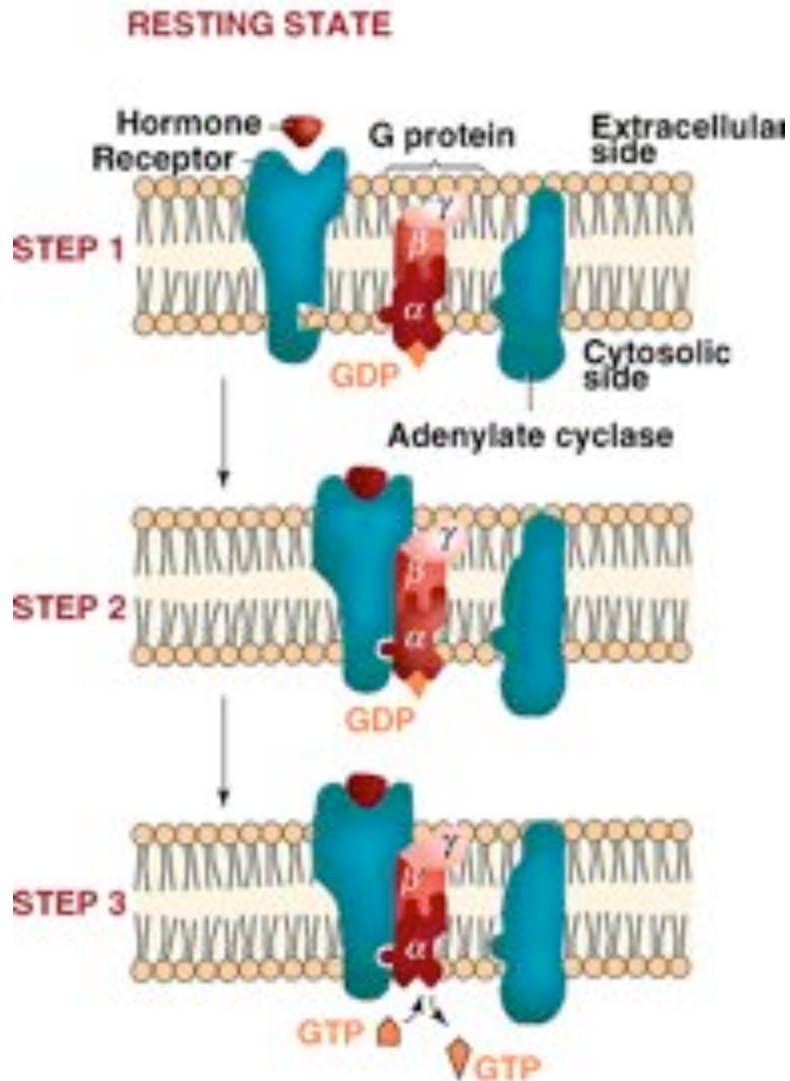
1. **Transferencia física de la señal (RECEPTORA)** del sitio de recepción – membrana plasmática o citosol – hacia la maquinaria celular donde ocurrirá la respuesta.
2. **Transformación de la señal (TRANSDUCTORA)** en forma molecular con propiedad de provocar una respuesta.
3. **Amplificación de la señal (EFECTORA)** de una forma suficiente para provocar la respuesta, de modo que muy poca cantidad de moléculas es suficiente para provocar una respuesta en la célula.
4. **Distribución de la señal (INTEGRADORA)** hacia varios sitios en el interior de la célula con el fin de influenciar diversos procesos simultáneamente.
5. Cada etapa del proceso de señalización podrá ser **modificada o alterada (MODULADORA)** por otros factores mientras se produzca la señal.

SEÑALIZACIÓN POR RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

- ▶ Ligandos que tienen proteínas G acopladas al receptor incluyen: acetilcolina, adenosina, angiotensina, bradikina, calcitonina, colecistokina, gastrina, dopamina, GABA, glucagón, histamina, melatonina, hormona paratiroidea, vasopresina, oxitocina, etc
- ▶ Las proteínas G tienen 3 subunidades que interaccionan y cambian su actividad cuando el R cambia de conformación tras unirse al ligando, transformando GDP en GTP. Cuando el GTP está unido, una de las subunidades atrae la Adenilato ciclasa activándola. Las prot G pueden también activar directamente canales protéicos y otras proteínas.



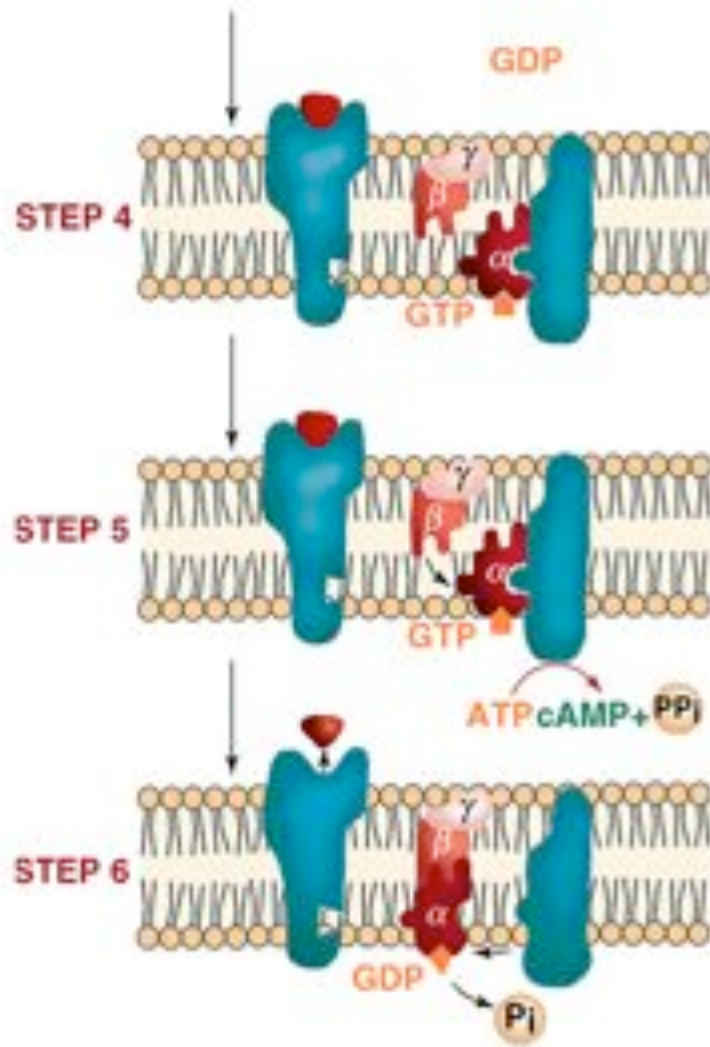




Sin el ligando unido, el receptor está inactivo y no se relaciona con otras proteínas de membrana, como proteína G y adenilil ciclase. La proteína G que es un trímero está unida a GDP en su sub-unidad alfa.

Unión del ligando, el receptor se activa por un cambio de conformación, interactúa con proteína G.

La interacción ligando-receptor-proteína G determina la salida de GDP de la proteína G y la entrada de GTP.



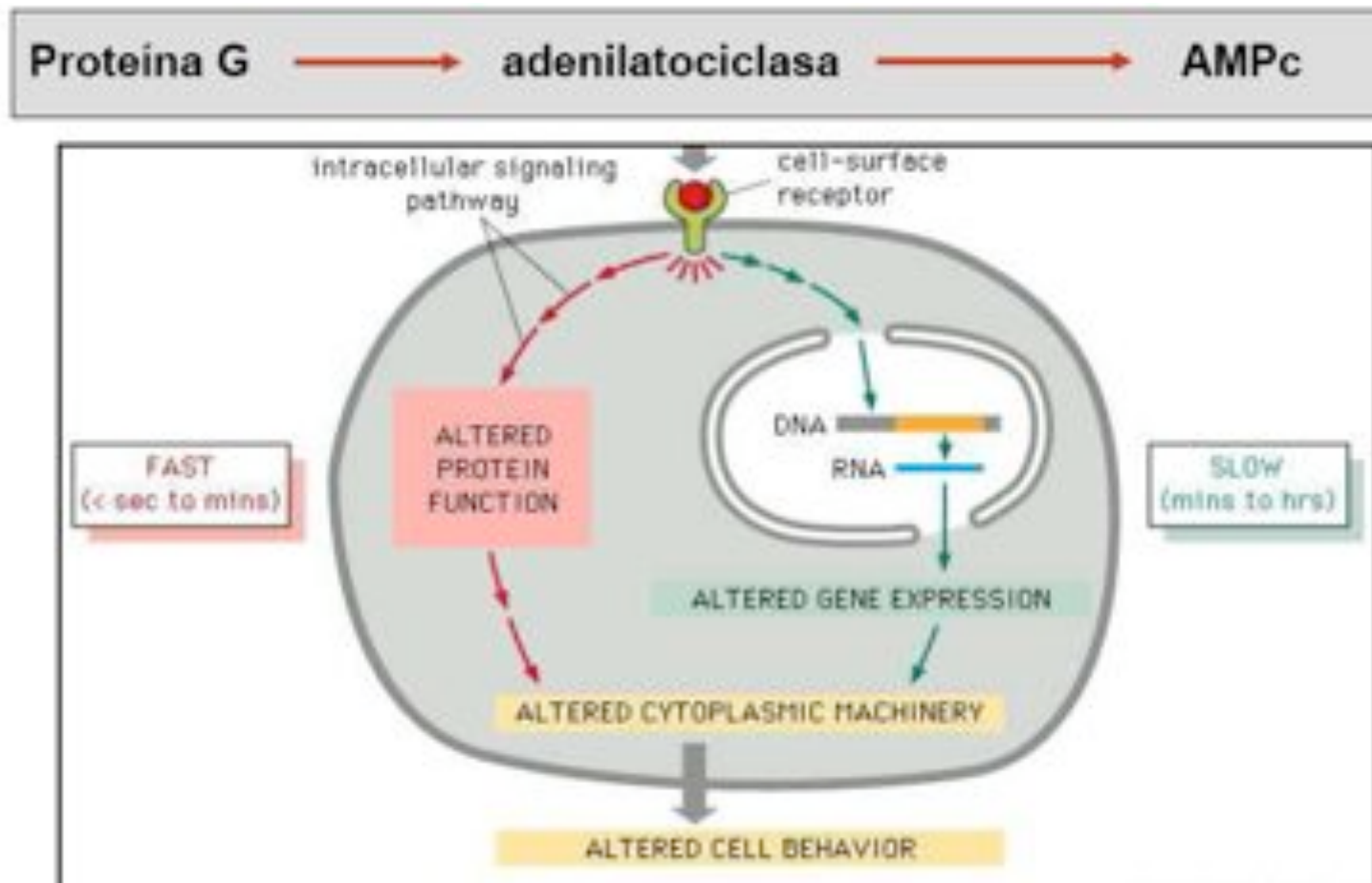
La proteína G unida a GTP se activa, se separa alfa-GTP de beta y gama. La sub-unidad alfa se mueve en la membrana y encuentra a adenilil ciclasa.

La interacción sub-unidad alfa-GTP-adenilil ciclasa activa a la enzima, que produce cAMP.

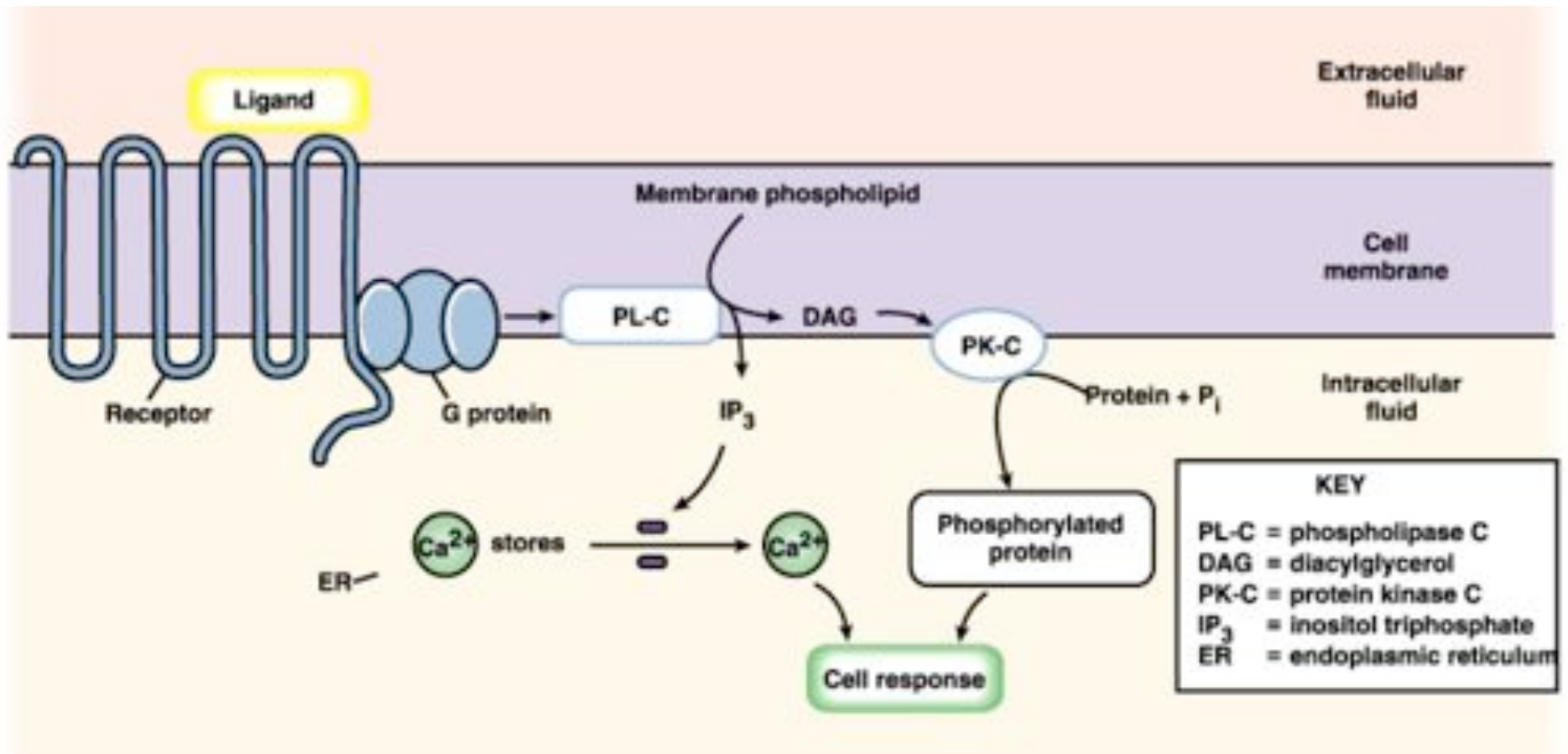
La interacción se mantiene hasta que se activa la actividad GTPasa de la sub-unidad alfa, se forma alfa-GDP que se disocia de la ciclasa, se une a beta y gama y se inactiva el complejo. El proceso de activación dura muy corto tiempo.

La respuesta celular al AMPc es variable y depende del tipo de célula.

Puede producir respuestas rápidas y lentas



FOSFOLIPASA C (PL-C)



Fosfolipasa C (PLC)

Fosfatidil
inositol
(PIP₂)

➤ Inositol trifosfato (IP₃) → ↑Ca²⁺
citosol (RER)

➤ Diacilglicerol (DAG) → PKC
Ser-Thr

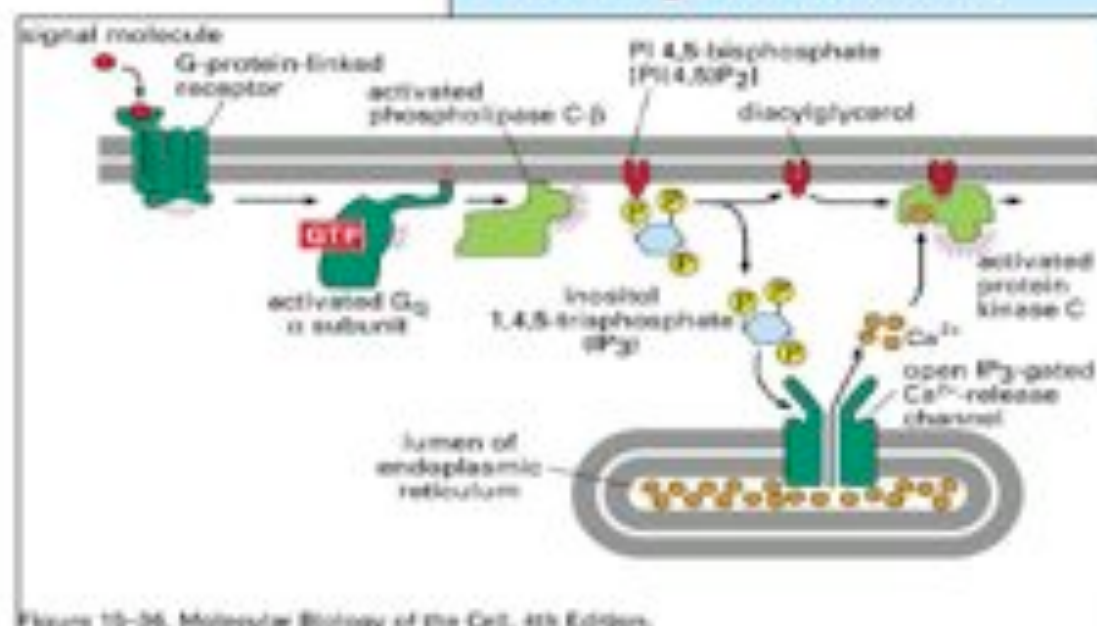
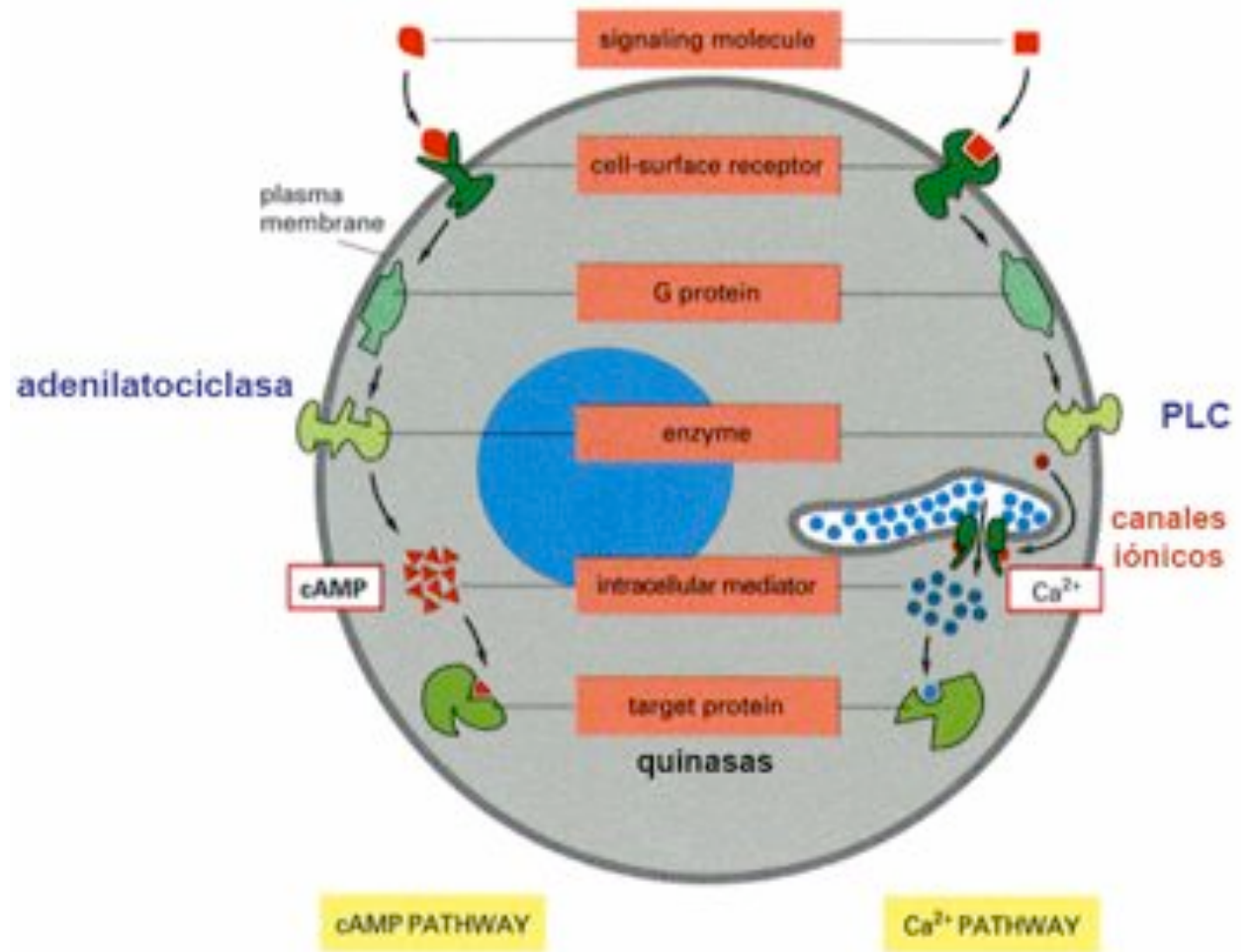


Figure 15-56. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

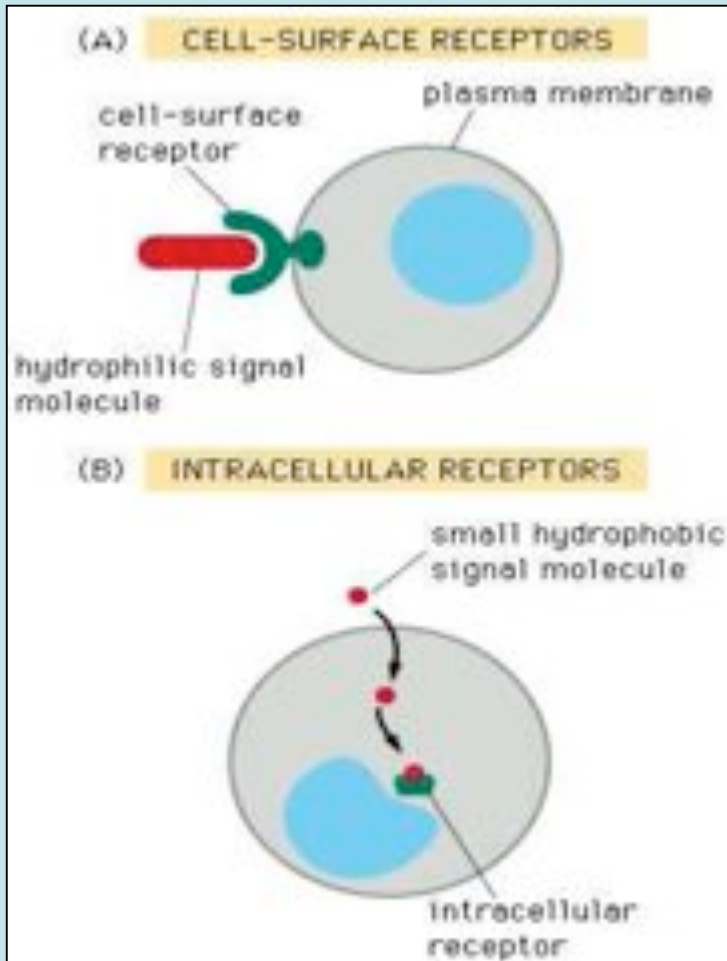
Los 2º mensajeros en la cascada de señalización de la transducción de la señal amplifican y modulan la señal en las diferentes vías de señalización.

Amplificación de la señal

Regulación e interacción con otras vías señalizadoras



Las moléculas señal extracelulares se unen a receptores de la superficie celular o receptores intracelulares

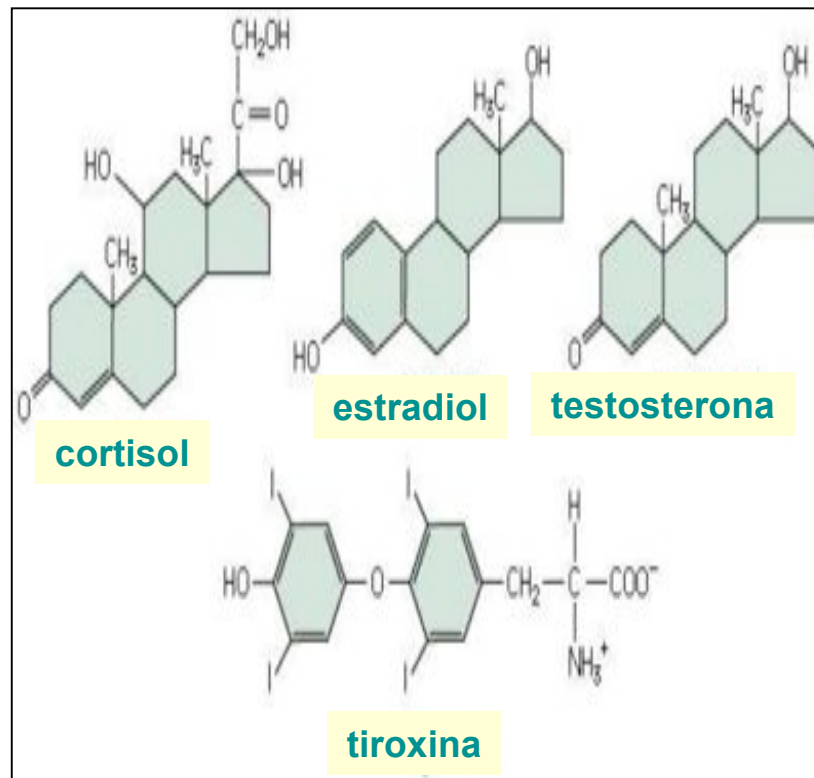


■ Las moléculas señalizadoras son **Hidrofílicas** y no tienen la habilidad de difundir a través de la membrana. Necesitan de un **receptor de superficie celular** que genera una señal intracelular en la célula diana.

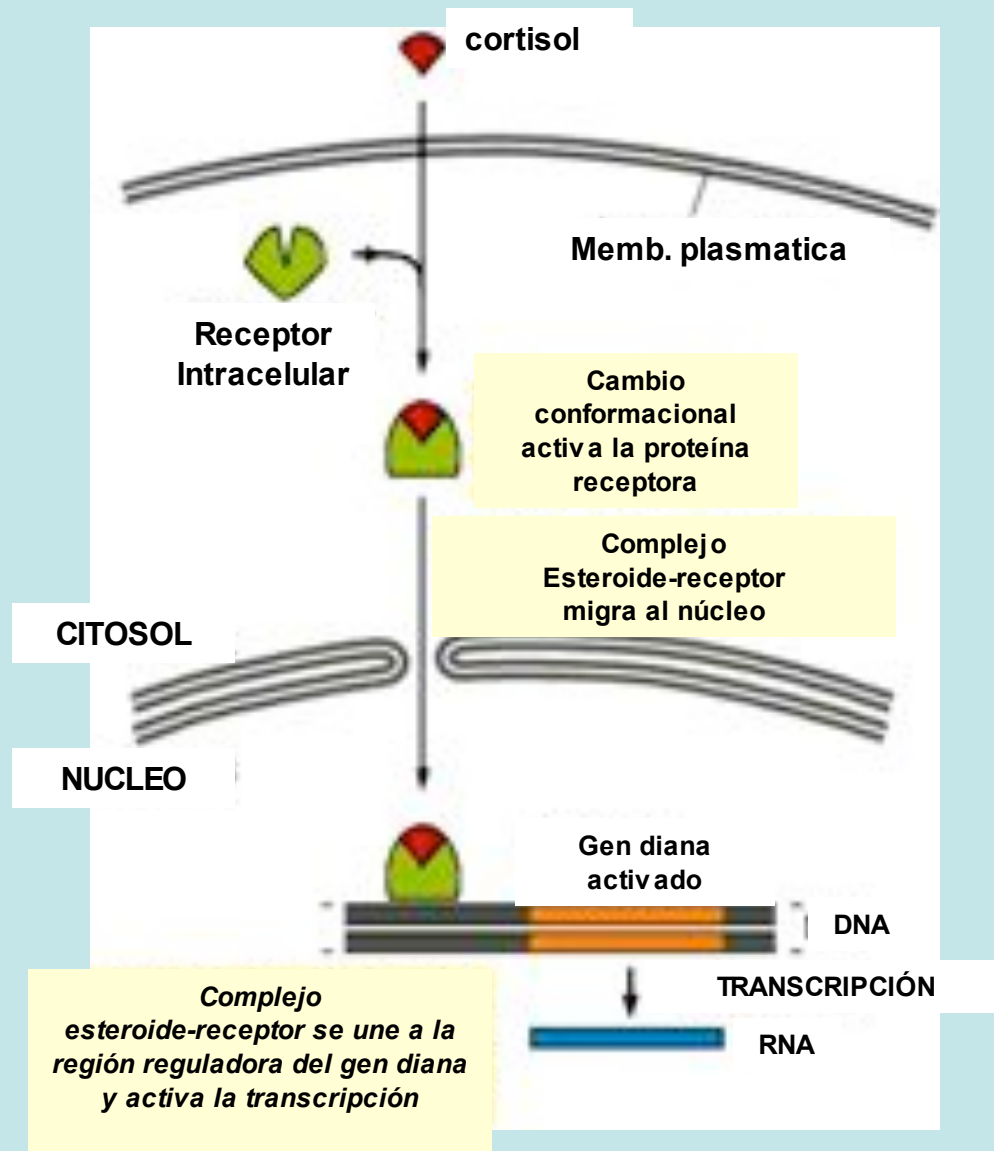
■ Algunas moléculas señalizadoras **Hidrofóbica** (**hormonas**) pueden difundir a través de la membrana y unirse a **receptores intracelulares** localizados en el núcleo o en el citoplasma de la célula diana.

Hormonas hidrofóbicas

Hormonas esteroideas atraviesan la MP y se unen a receptores intracelulares en el citoplasma.

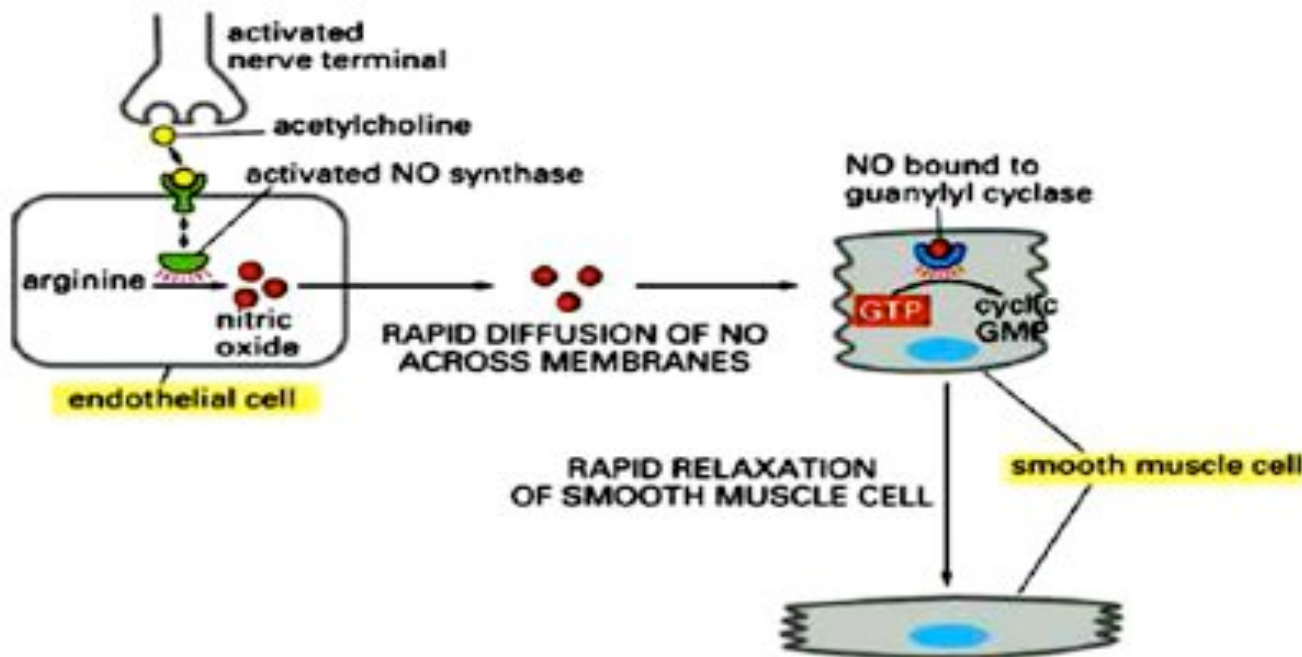


- El complejo esteroide-receptor migra hacia el núcleo donde actúa como un complejo regulador del gen activando la transcripción génica.
- Existen receptores intranucleares para las hormonas esteroideas. (Esteroides, tiroxinas, vitamina D3 y ácido retinóico).



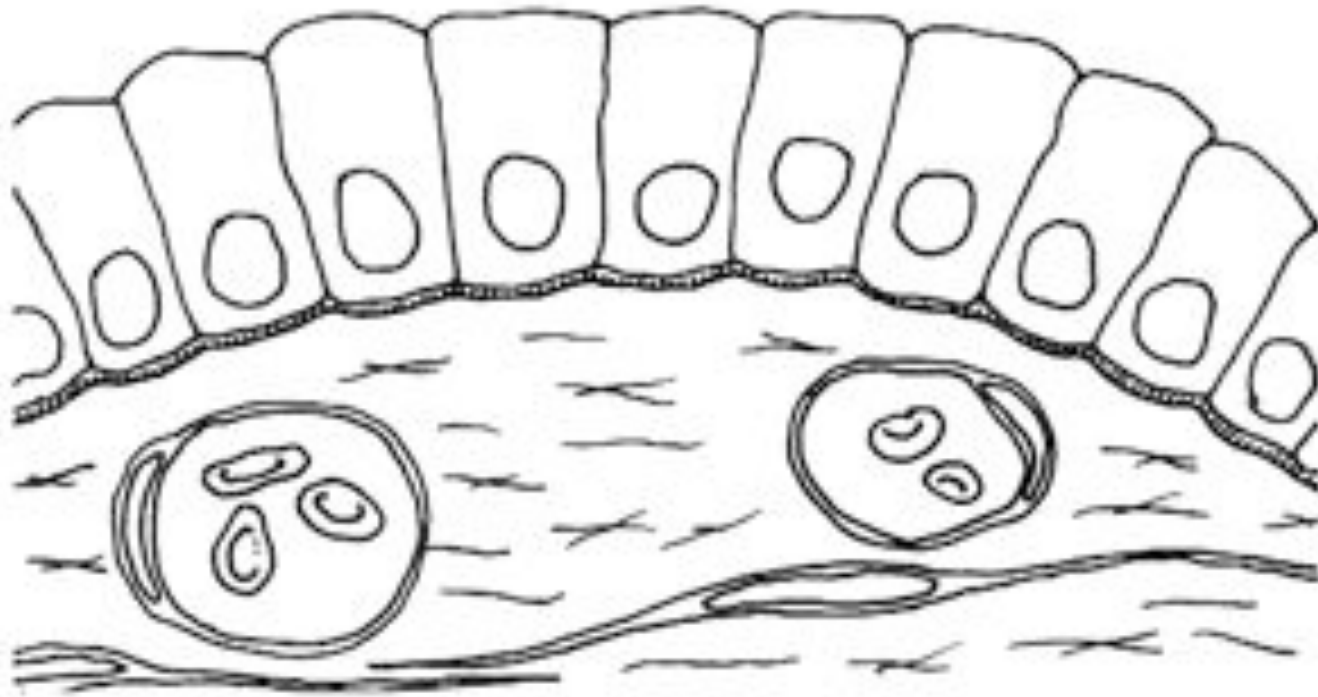
Óxido nítrico (NO) y Monóxido de carbono (CO)

- Producido en las células endoteliales, por el estímulo de la liberación de la acetilcolina en las terminaciones nerviosas de los vasos.
- Difunde rápidamente por el endotelio hasta alcanzar la musculatura lisa del vaso
- Relaja la pared vascular con el aumento del flujo sanguíneo y [O₂] en los órganos (corazón, SNC).
- Óxido nítrico se une directamente a una enzima intracelular (guanilato ciclasa) con respuesta rápida e inmediata.

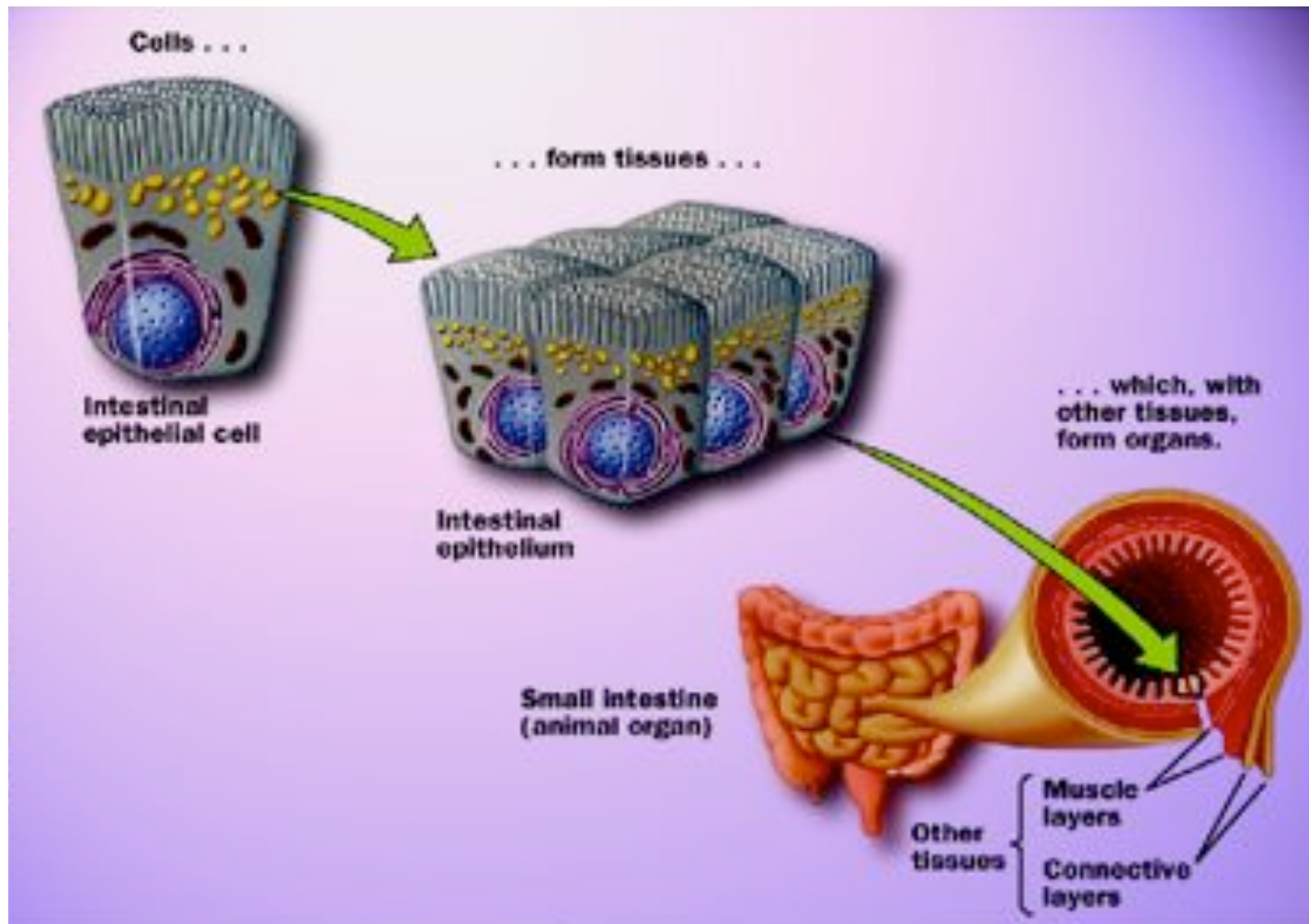


UNIONES ENTRE CÉLULAS

- Las uniones intercelulares son regiones diferenciadas de la membrana plasmática que aseguran la adherencia de las membranas entre sí o con la lámina basal y que interaccionan con el citoesqueléto**



En los **tejidos epiteliales**, las células están estrechamente unidas entre sí formando láminas. La matriz extracelular es escasa y se ubica por debajo de las células epiteliales formando una delgada capa llamada lámina basal



Los tejidos epiteliales limitan tanto las cavidades internas como las superficies libres del cuerpo. La presencia de uniones especializadas entre sus células permite a los epitelios formar barreras para el movimiento de agua, solutos o células, desde un compartimiento corporal a otro.

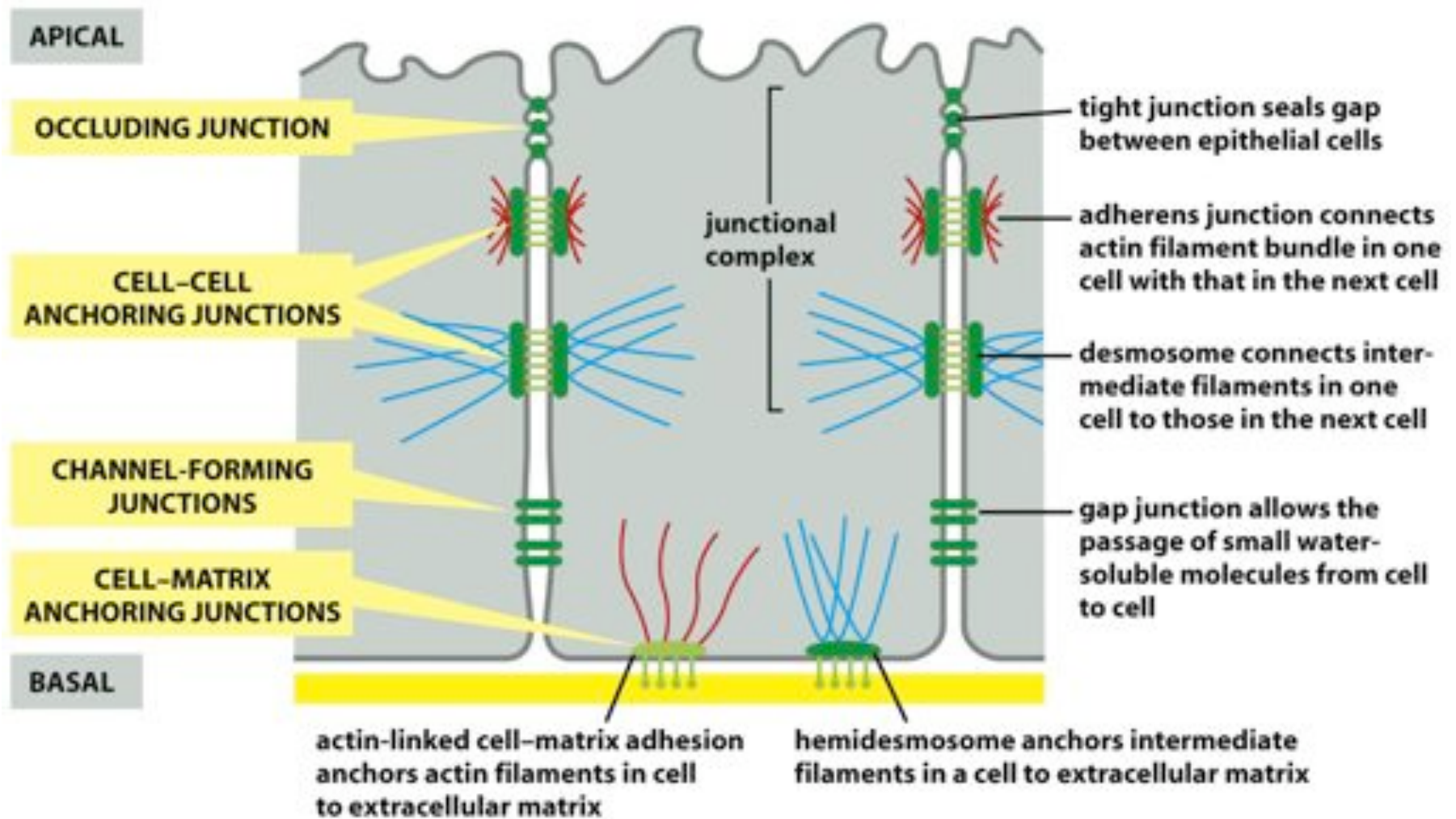
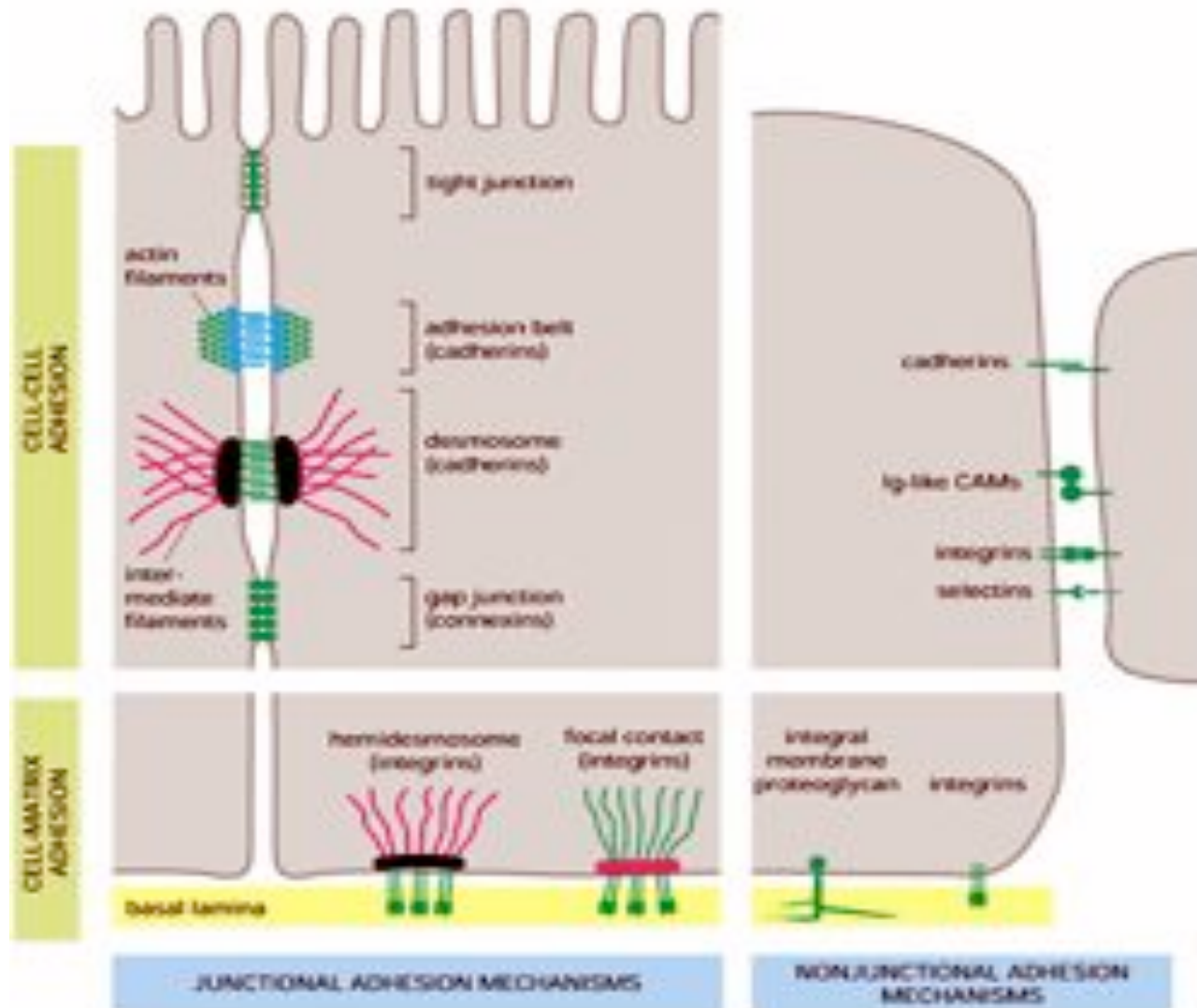


Figure 19-3 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Ubicación de las Uniones



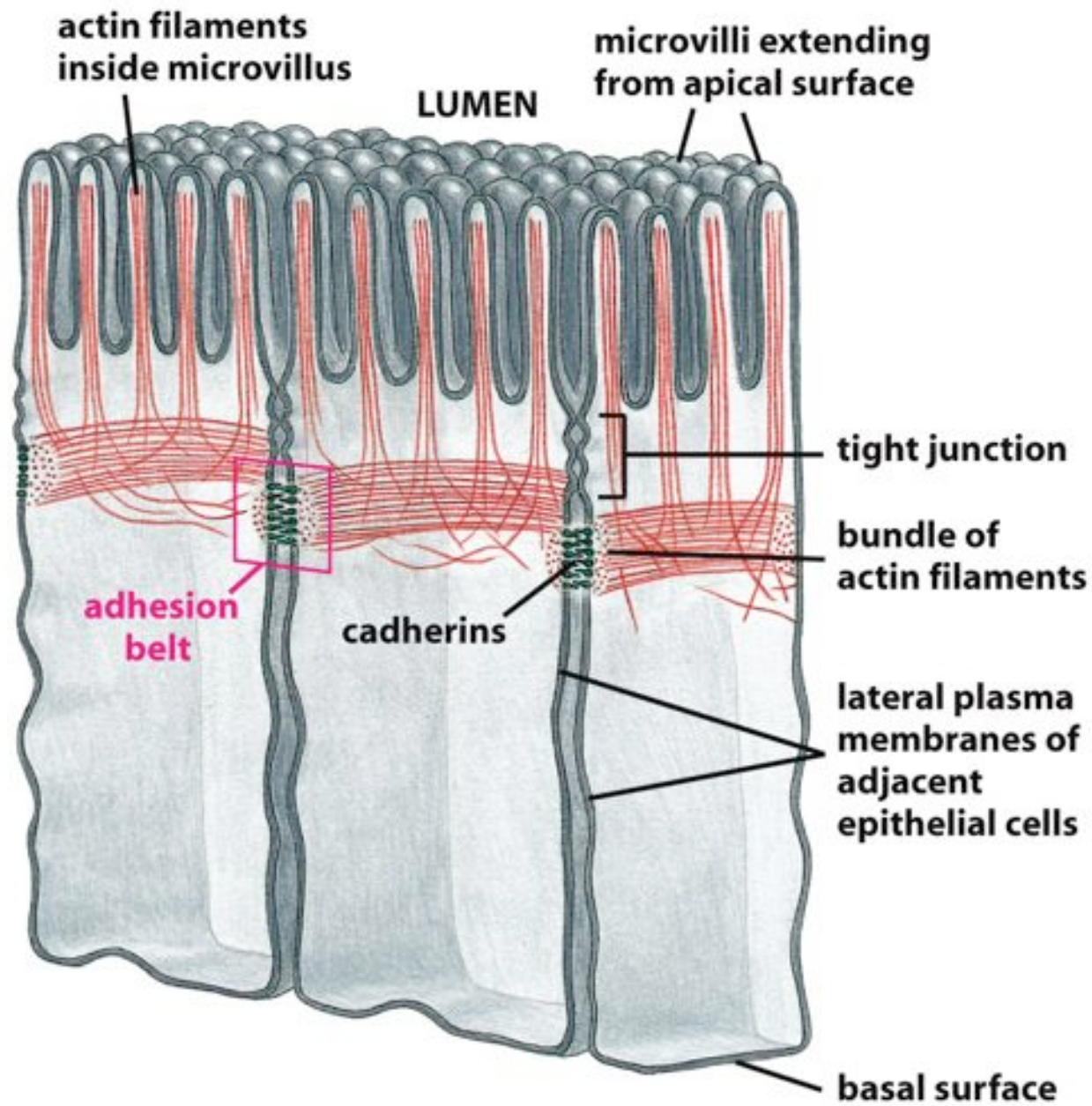


Figure 19-15 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

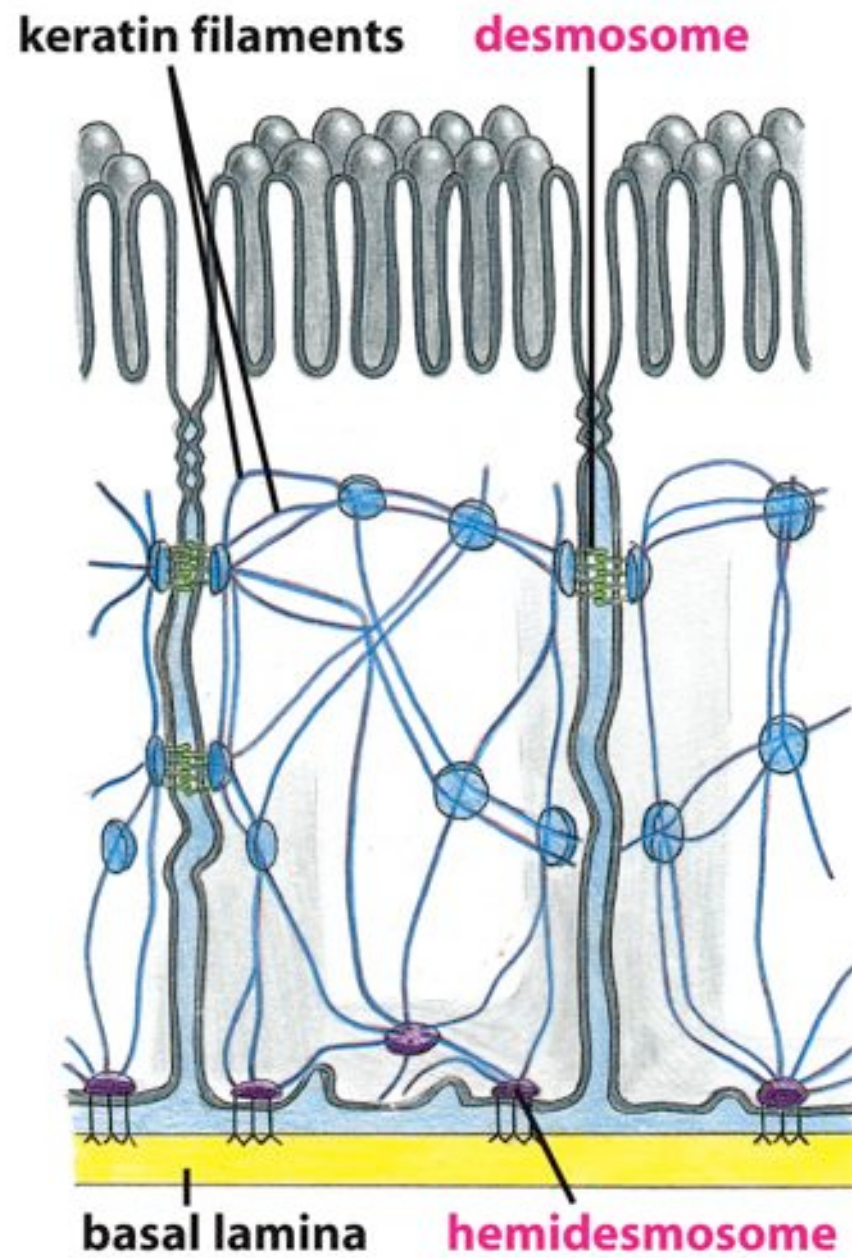
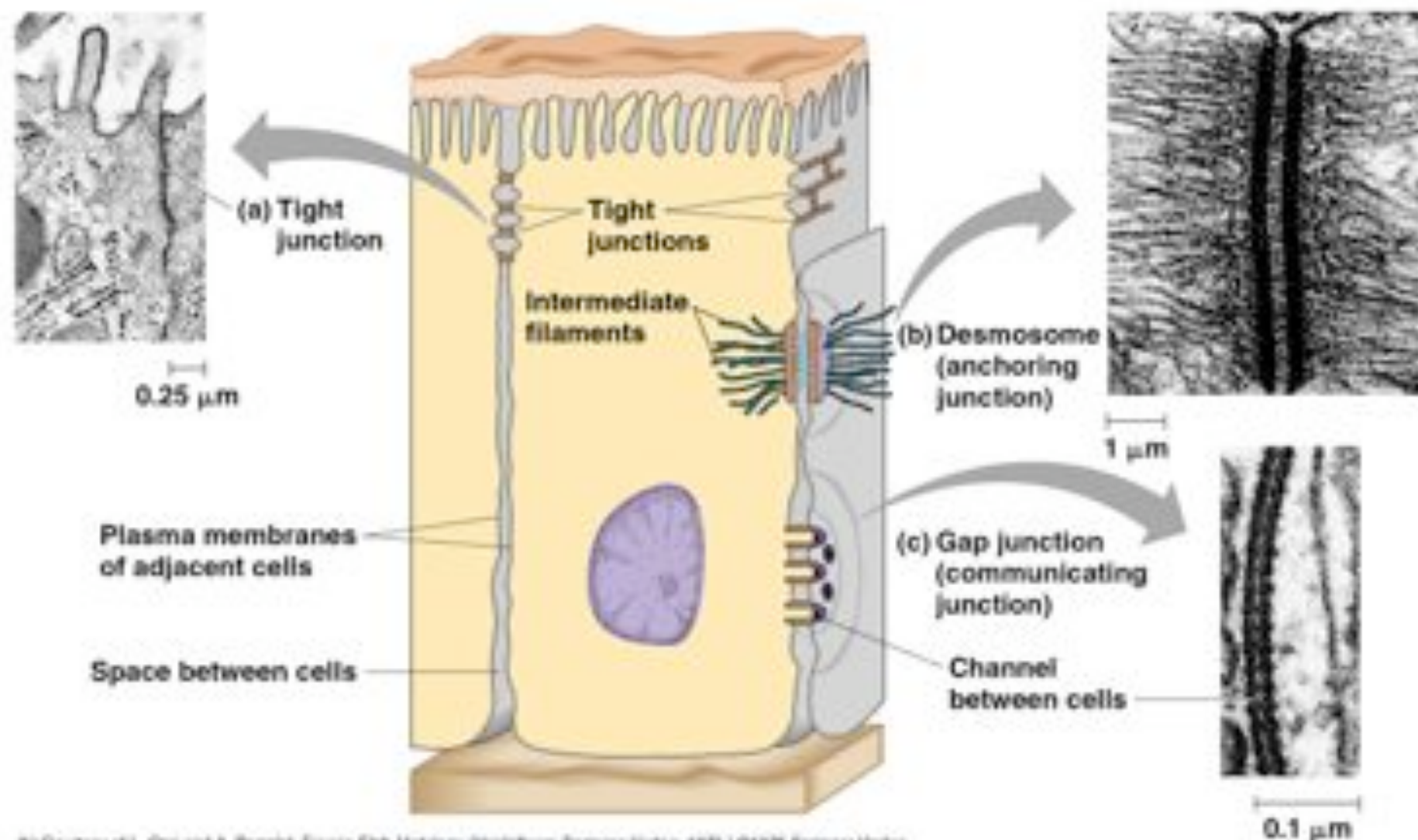


Figure 19-18 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

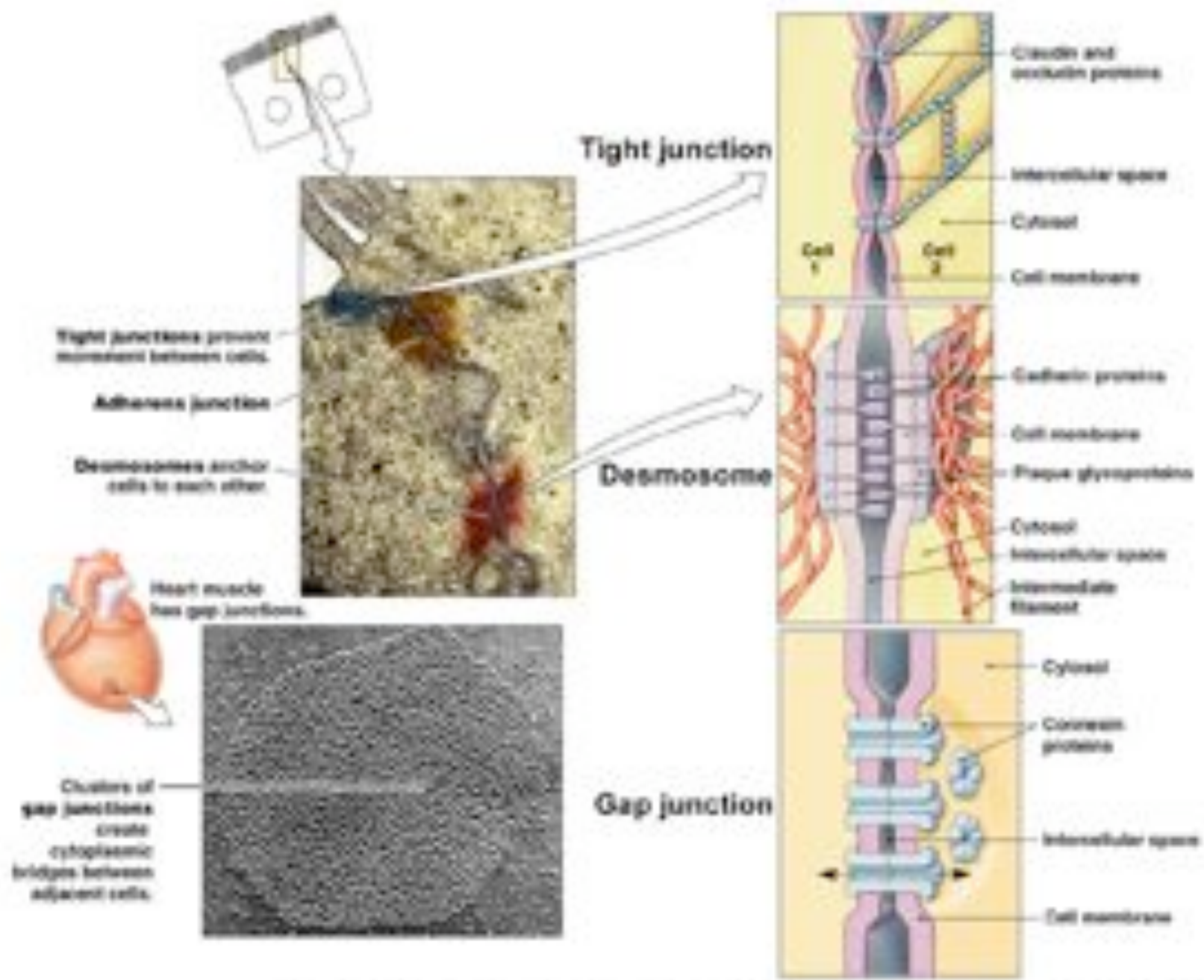
Uniones Intercelulares

Se clasifican según su forma, estructura y función

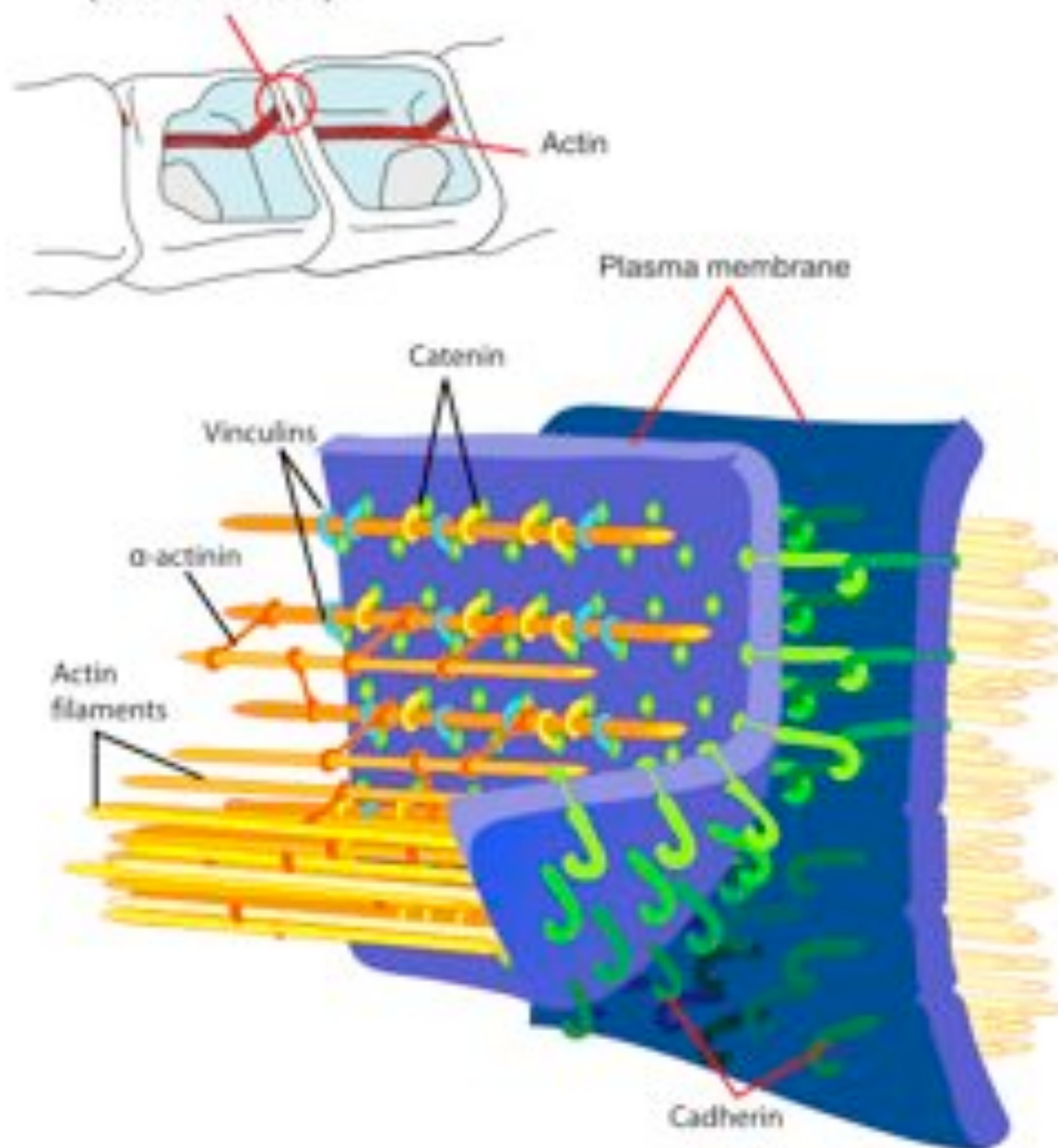
UNIONES	
OCCLUSIVAS (Tight junctions= uniones estrechas)	Sellan el espacio intercelular para evitar el paso de sustancias por ese espacio (Epitelio intestinal).
DE ANCLAJE (Desmosomas, hemidesmosomas)	Mantienen la ubicación de las células y el material extracelular o matriz.
COMUNICANTES (gap junctions)	Permiten el pasaje de pequeñas sustancias entre células contiguas.



(b) Courtesy of L. Ohts and A. Frenkel, *Fraser-Esch Habbings* (Heidelberg: Springer-Verlag, 1975.) ©1975 Springer-Verlag.
©1999 Addison-Wesley Longman, Inc.

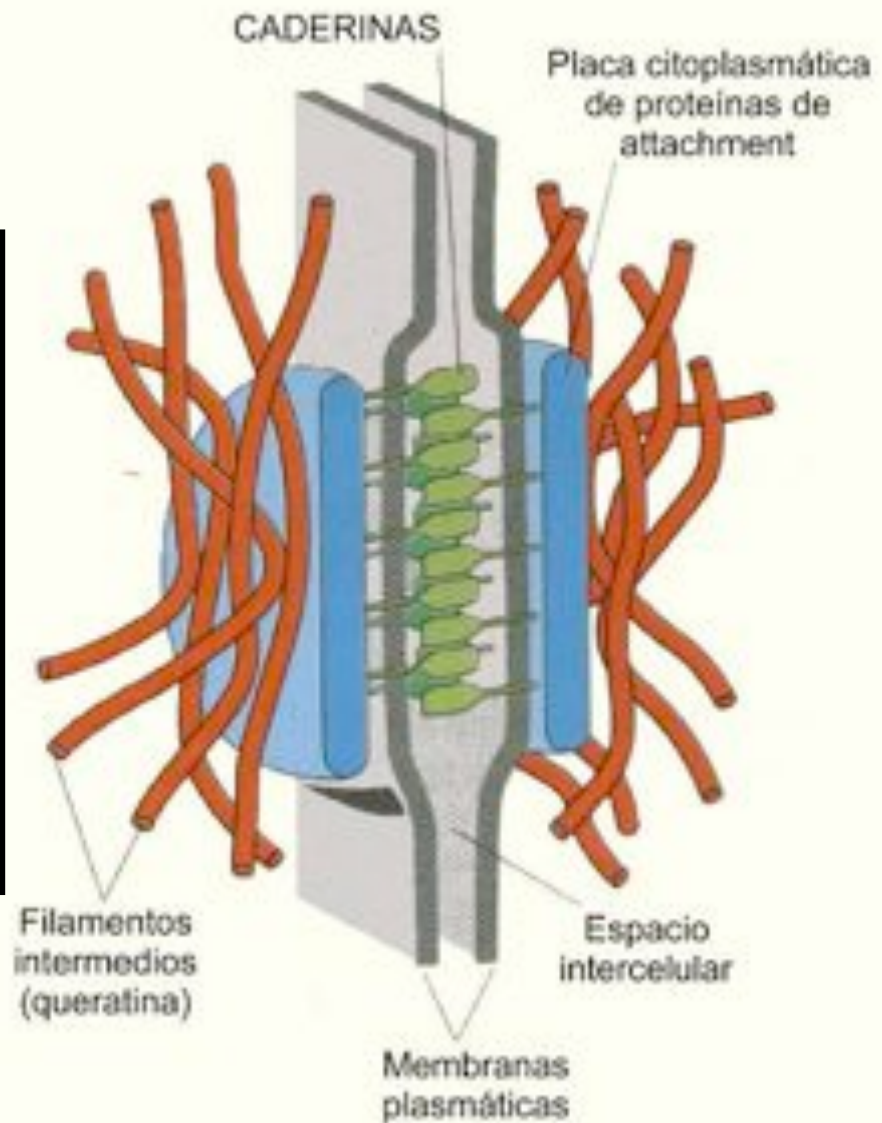


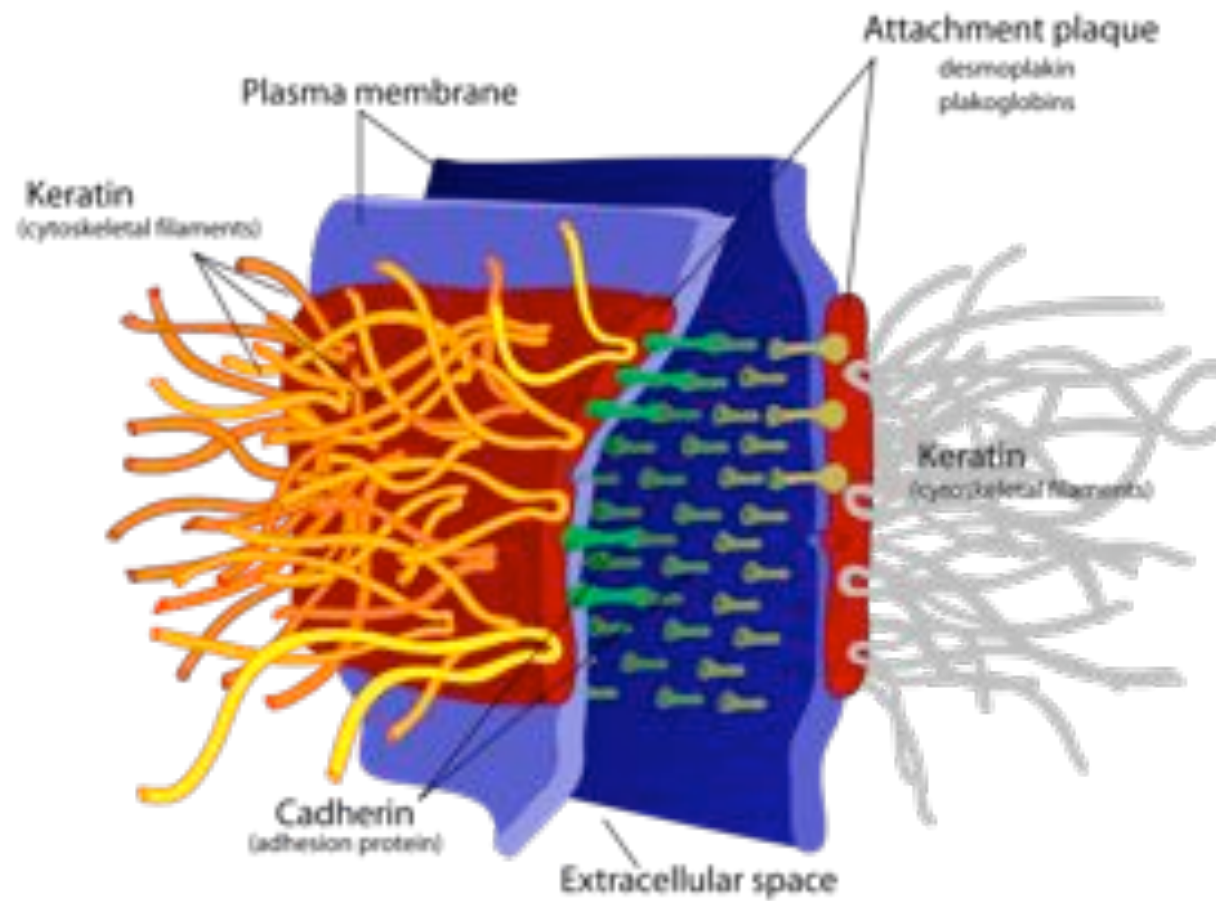
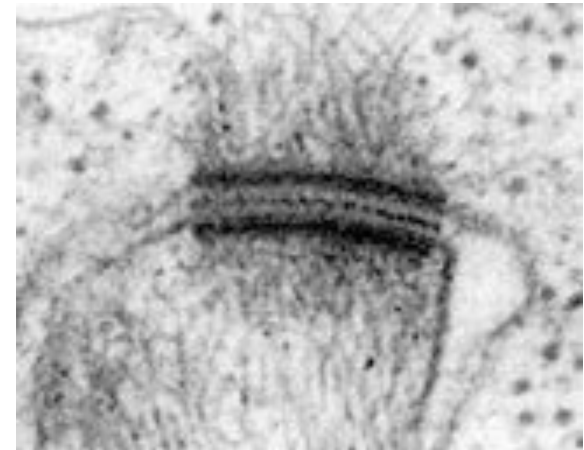
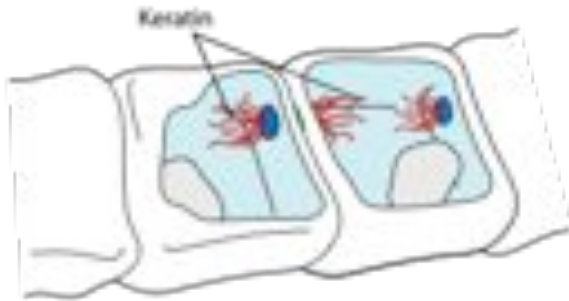
Adherens Junctions
(Zonula adherens)



Desmosomas

En los desmosomas, las proteínas transmembrana que participan de la unión intercelular son las CADERINAS , que se unen en el espacio intercelular formando “asas”. En el extremo citoplasmático, se unen a una placa proteica que, a su vez, se une a proteínas del citoesqueleto como la queratina, que es un filamento intermedio.

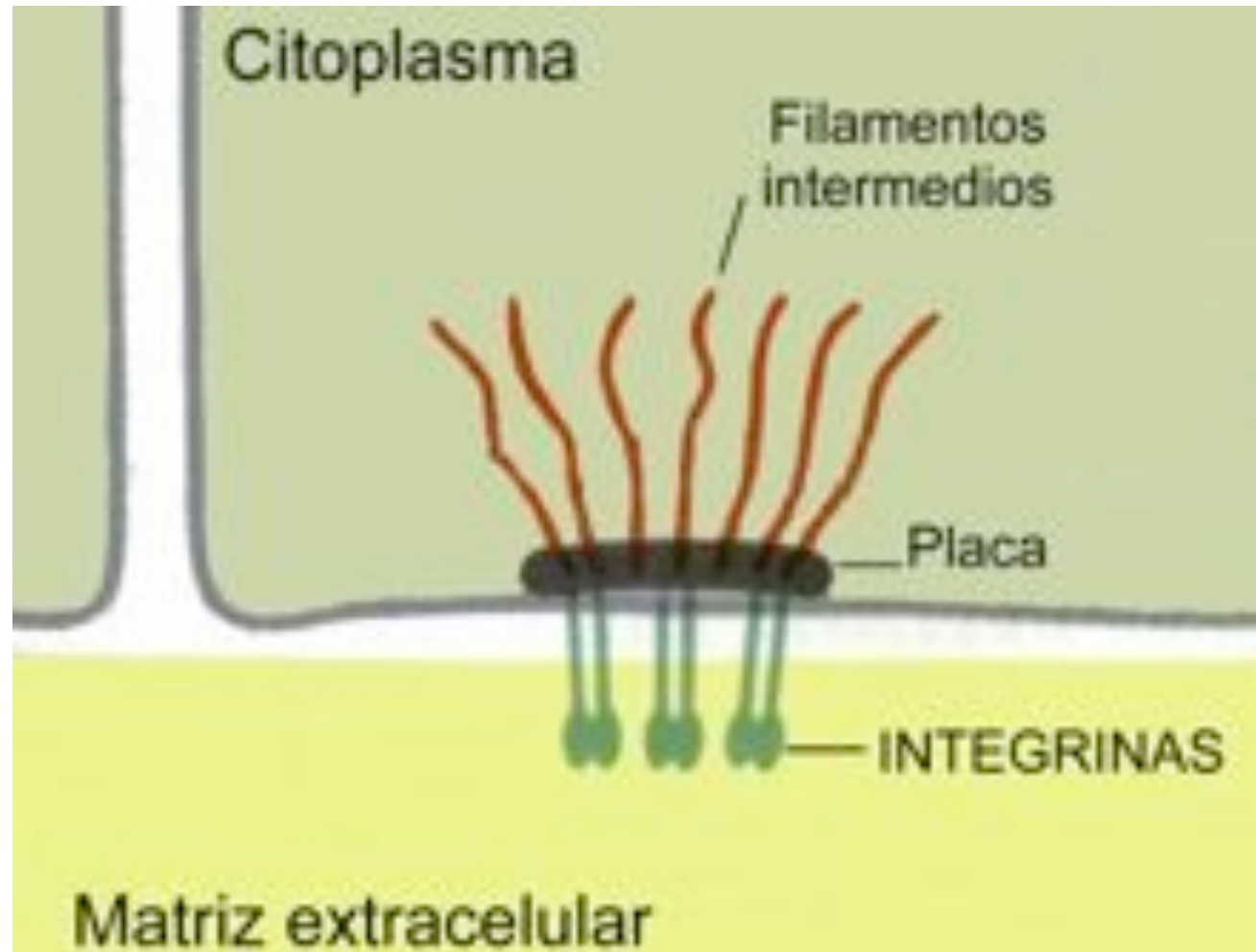




Hemidesmosomas (cornea, epidermis, esófago)

En los hemidesmosomas, los filamentos de queratina terminan en la placa densa.

La proteína transmembrana es una INTEGRINA, y vincula a la célula con proteínas de la matriz extracelular.



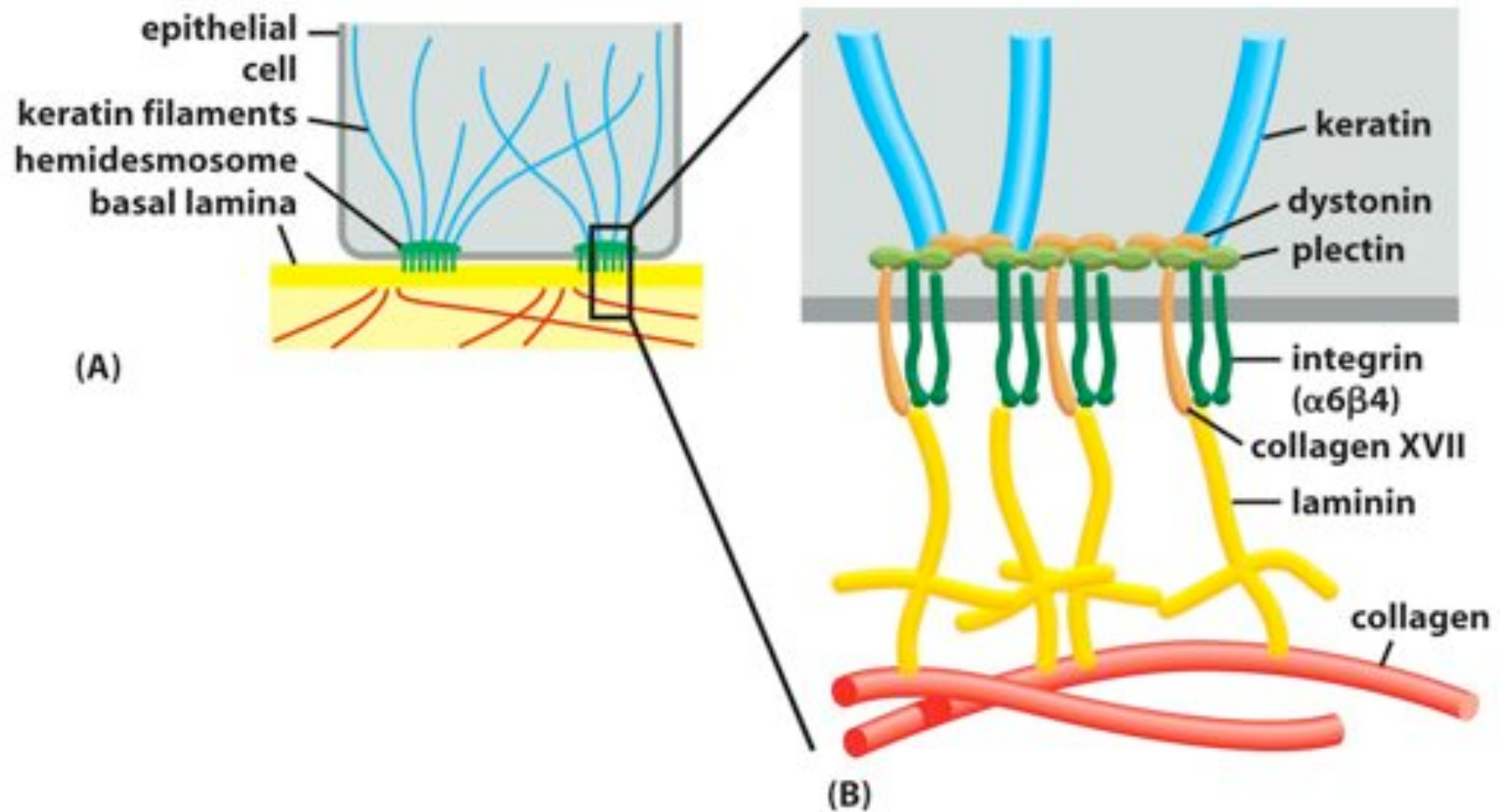


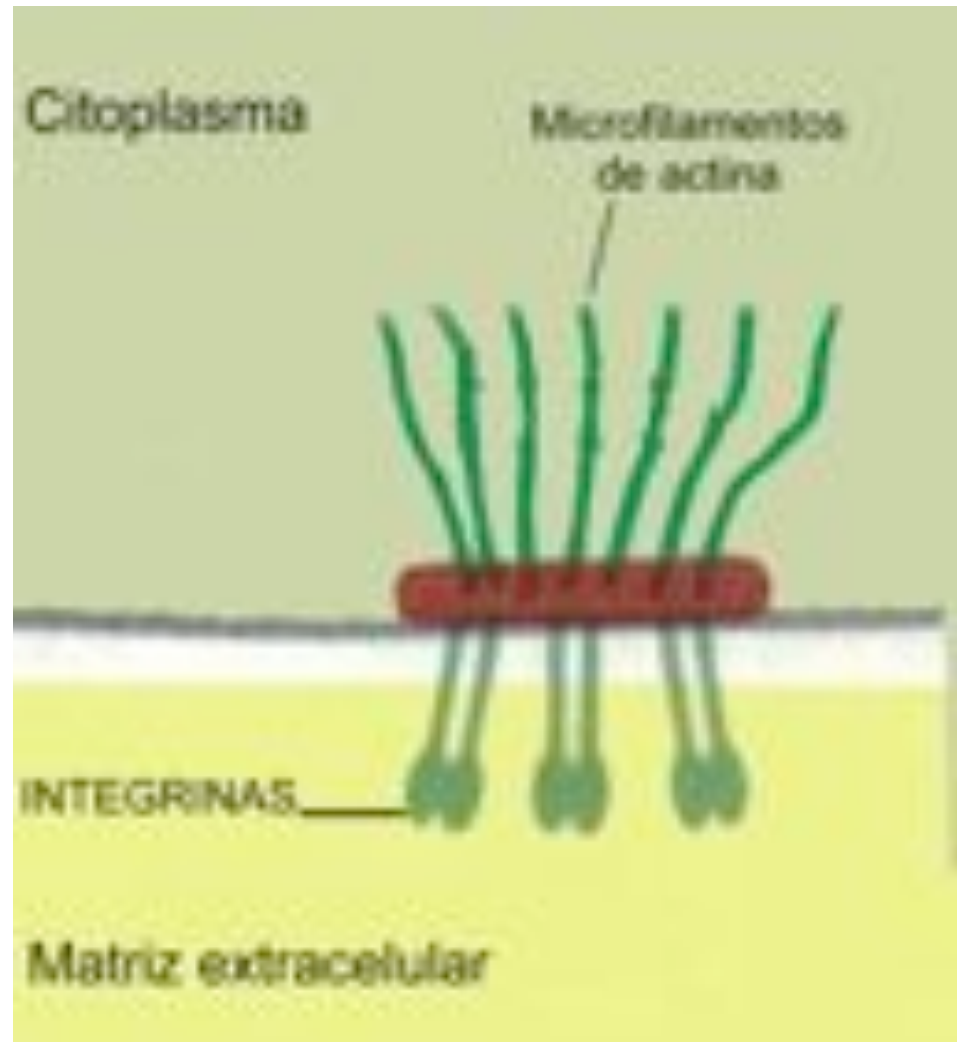
Figure 19-46 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Contacto Focal

Unión de una célula con la matriz extracelular.

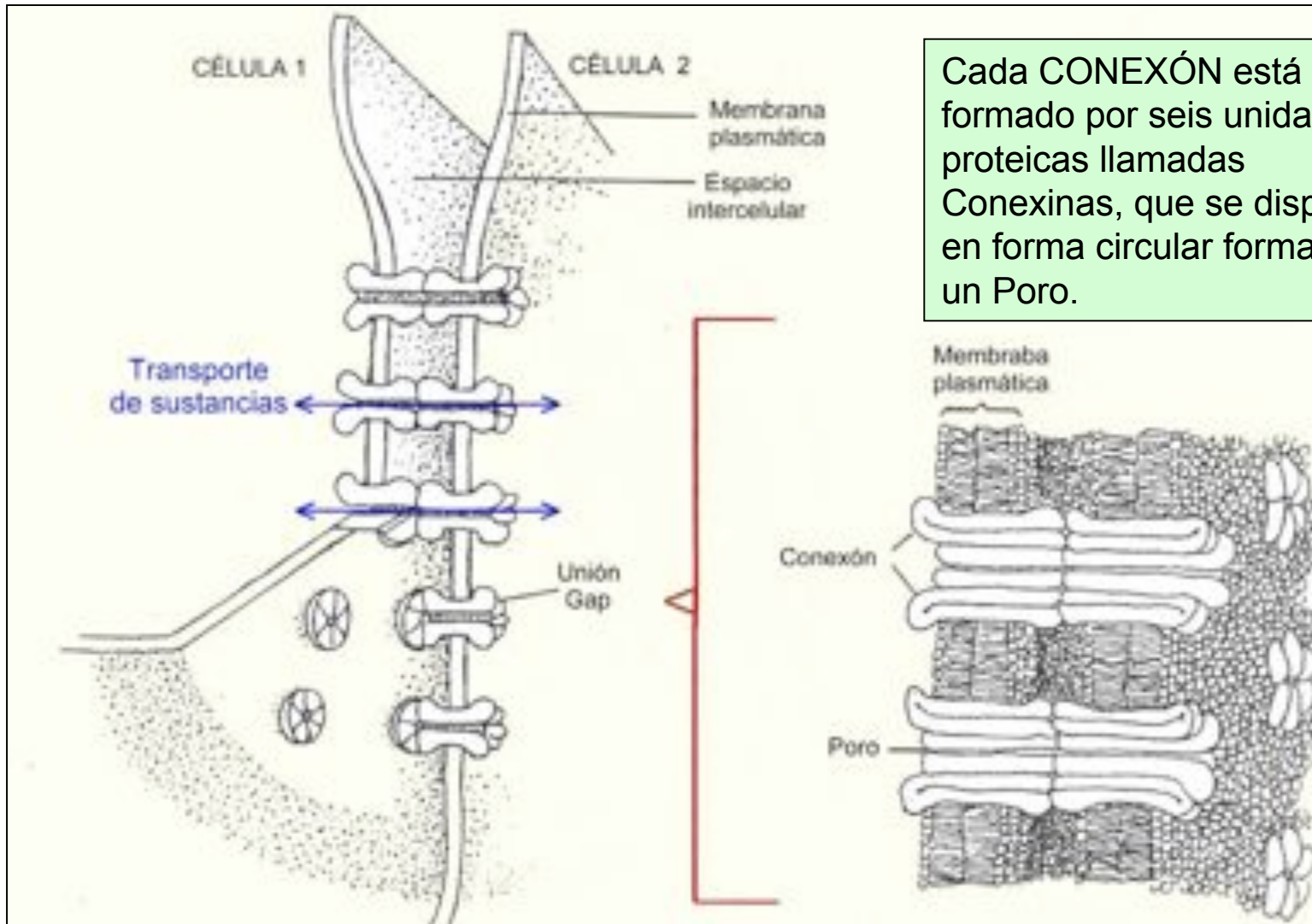
Se vinculan los microfilamentos de actina del citoesqueleto con proteínas de la matriz.

Las INTEGRINAS son las proteínas transmembrana que realizan la unión.



UNIONES COMUNICANTES

Unión Nexus o Gap junction



Cada CONEXÓN está formado por seis unidades proteicas llamadas Connexinas, que se disponen en forma circular formando un Poro.

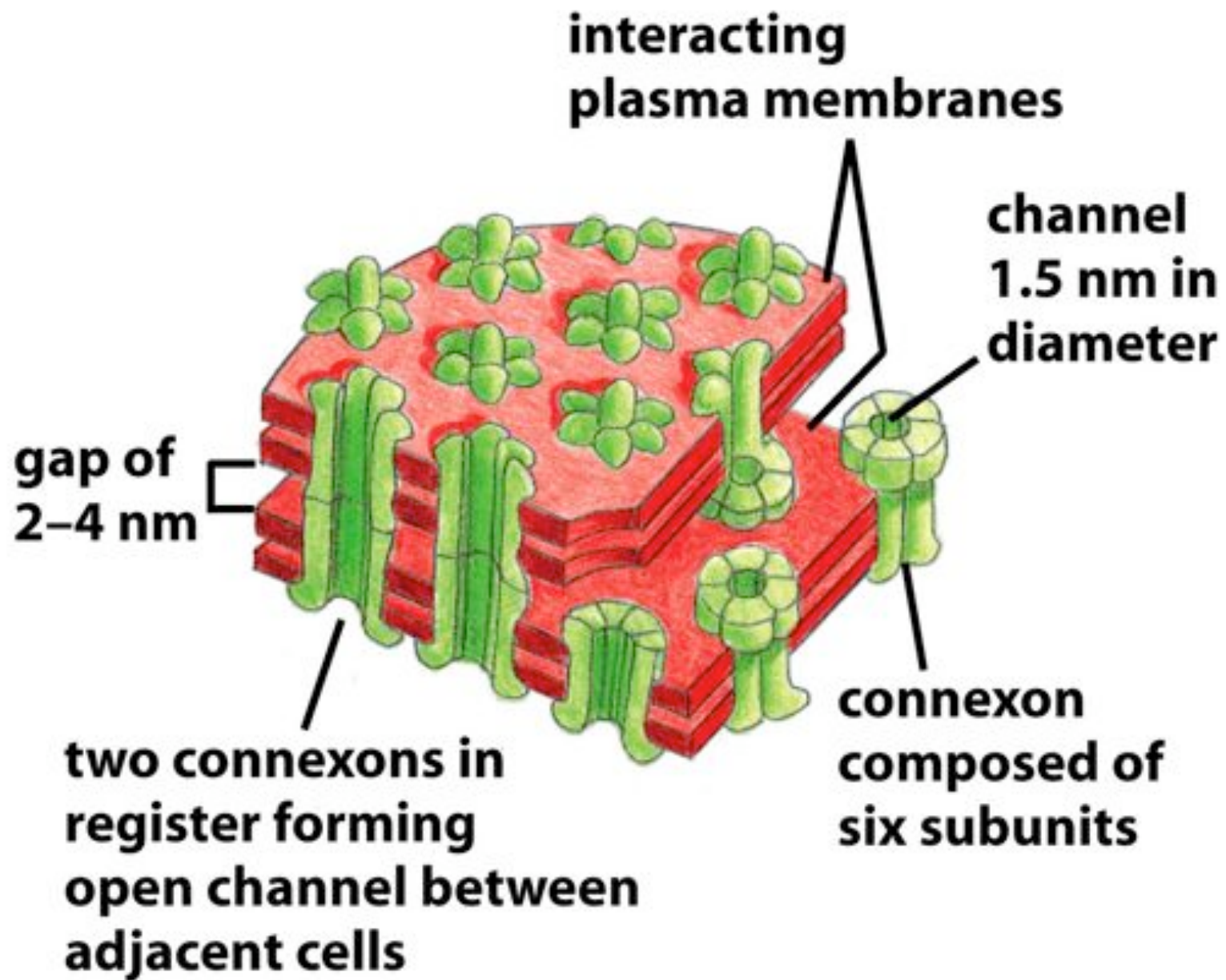


Figure 19-34a *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

- # The plasma membrane contains specialized regions that form various types of cell junctions between adjacent cells (see Figure 15-23).
- #
- Tight junctions interconnecting epithelial and other polarized cells seal off body cavities and restrict diffusion of plasma-membrane proteins from the apical to the basolateral surfaces. Tight junctions also prevent diffusion of lipids in the exoplasmic (but not the cytosolic leaflet) from the apical to the basolateral domains of the plasma membrane.
- #
- Adherens junctions and spot desmosomes bind the plasma membranes of adjacent cells in a way that gives strength and rigidity to the entire tissue. Hemidesmosomes help connect cells to the extracellular matrix.
- #
- Gap junctions in animal cells and plasmodesmata in plant cells interconnect the cytosol of two adjacent cells, allowing small molecules and ions to pass between them.

Características de las Uniones

Unión	Tipo	Proteína de membrana	Vínculo al citoesqueleto
Estrecha	Oclusiva	- - -	- - -
Intermedia	De Anclaje	Caderina	Microfilamentos de actina
Contacto Focal	De Anclaje	Integrina	Microfilamentos de actina
Desmosoma	De Anclaje	Caderina	Filamentos intermedios
Hemidesmosoma	De Anclaje	Integrina	Filamentos intermedios
Nexus	Comunicante	Conexinas	- - -

