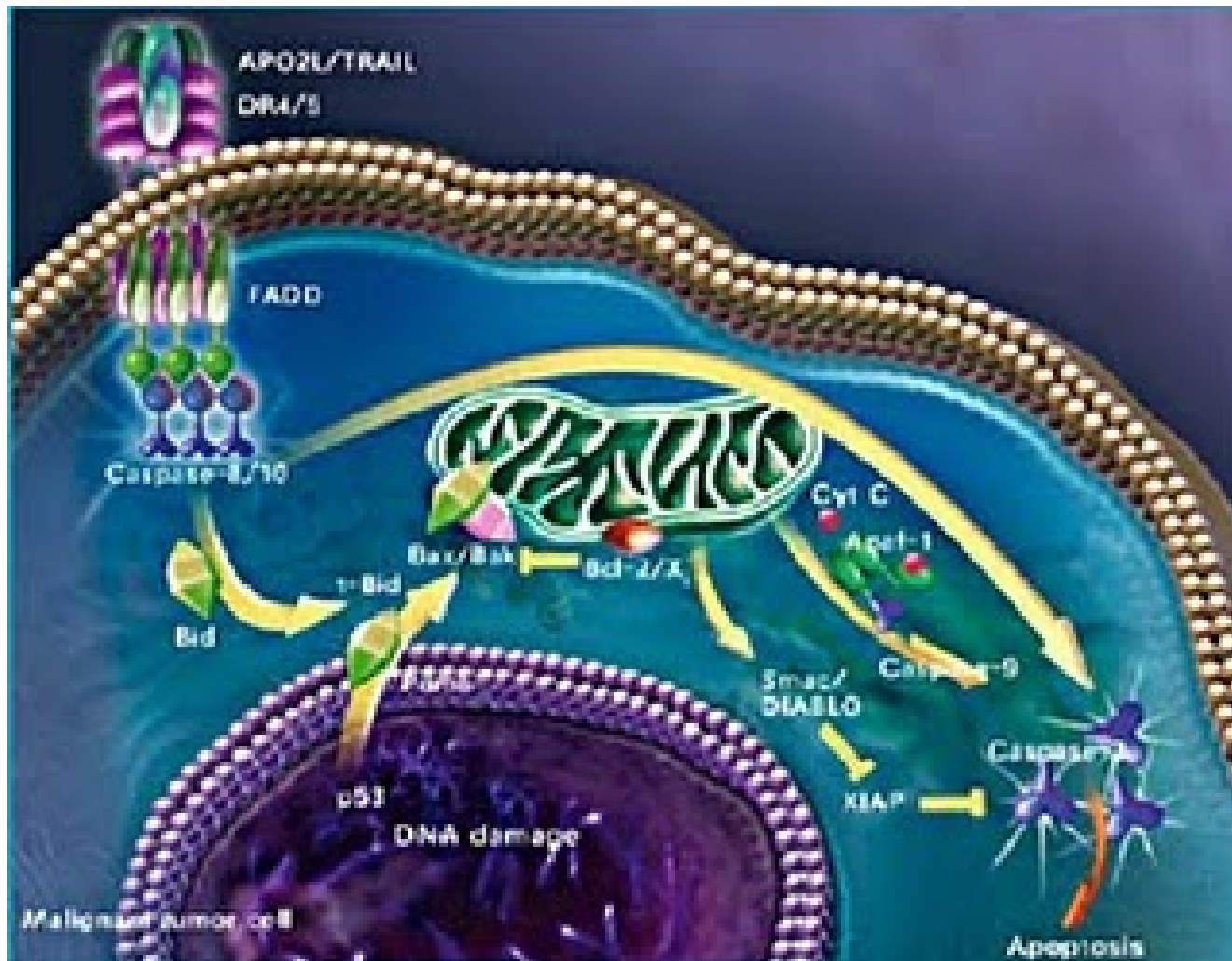
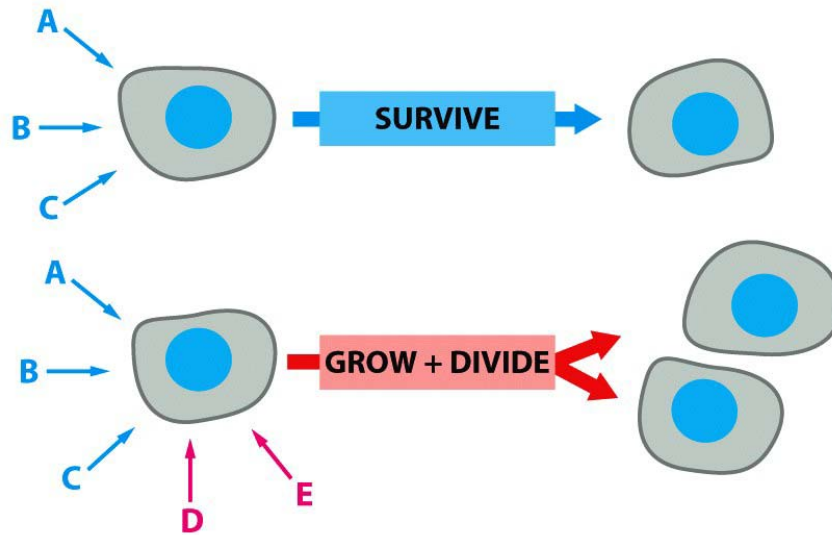


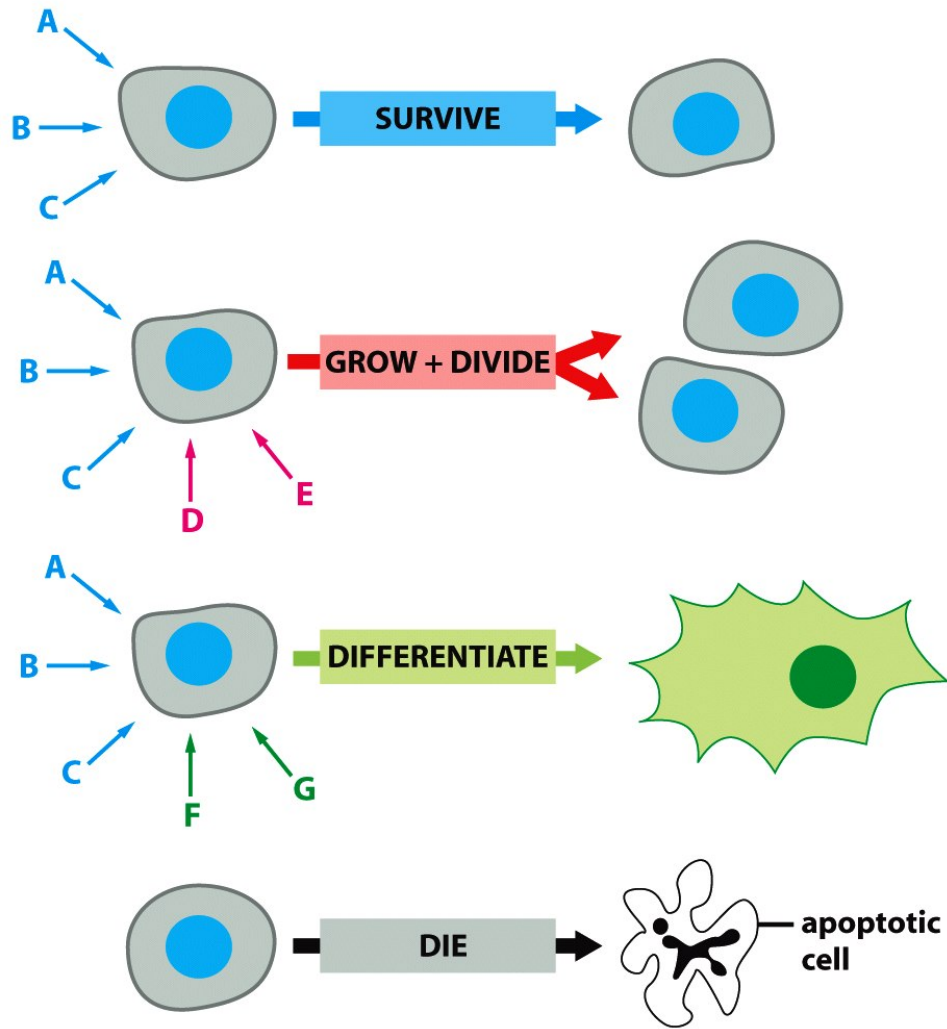
Comunicación y Mecanismos de Señalización Celular



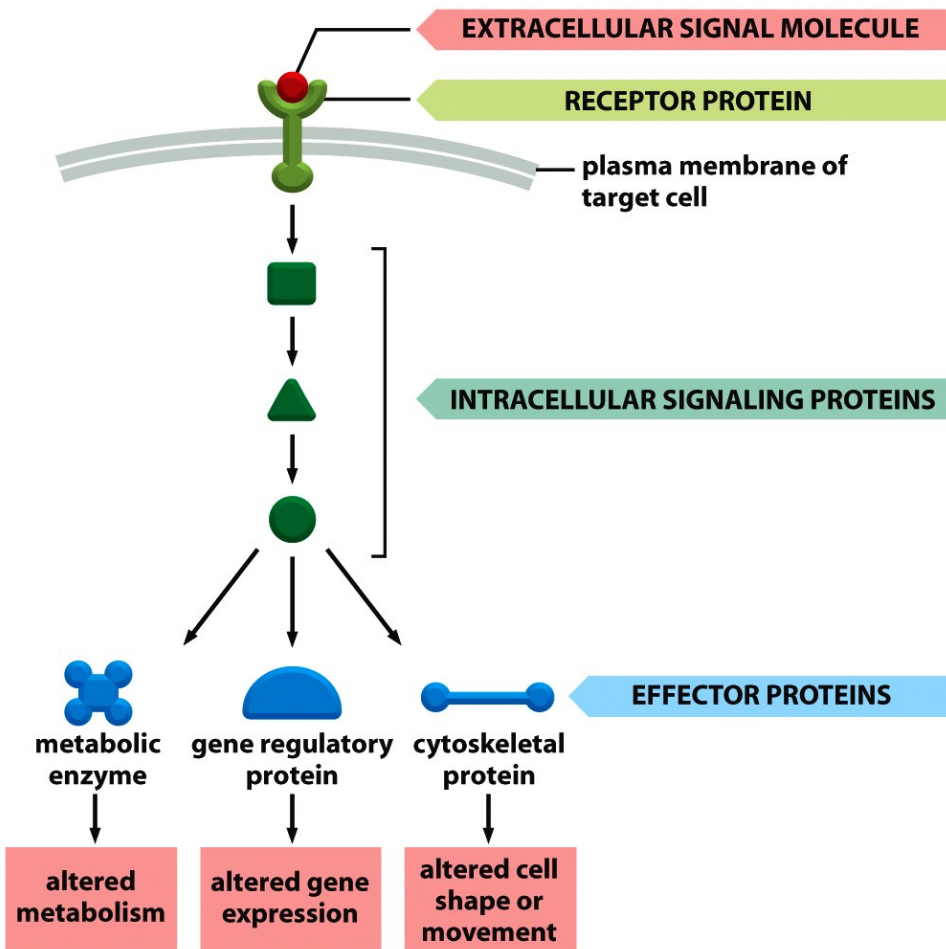
¿Qué le dijo una célula a otra célula?



¿Qué le dijo una célula a otra célula?



y ¿Cómo se lo dijo?



La organización concatenada de estas reacciones las convierte en VIAS, o incluso una RED de señalización.

Las reacciones de transducción de señales son realizadas por enzimas producen “segundos mensajeros” (y, que en una vía han sido activadas por los segundos de enzimas previas).

Los procesos enzimáticos actúan como una cascada de señales, aumentando el número de moléculas participantes, lo que sirve como amplificador de la señal. Es aquí donde una señal pequeña da origen a una respuesta de la célula completa.

Estos procesos son normalmente rápidos, varían desde milisegundos (apertura de un canal y entrada de iones), a minutos (cascadas de quinasas activadas por péptidos, proteínas o lípidos) o hasta horas y días (receptores nucleares).

Su impacto puede ser medirse en diferentes niveles de la célula:

Membrana

Citoesqueleto

Núcleo (velocidad de transducción)

Transducción de Señales: Proceso mediante el cual una célula convierte un tipo de señal o estímulo a uno diferente.

La mayoría de los procesos de transducción de señales requieren reacciones bioquímicas secuenciales en el interior de la célula.

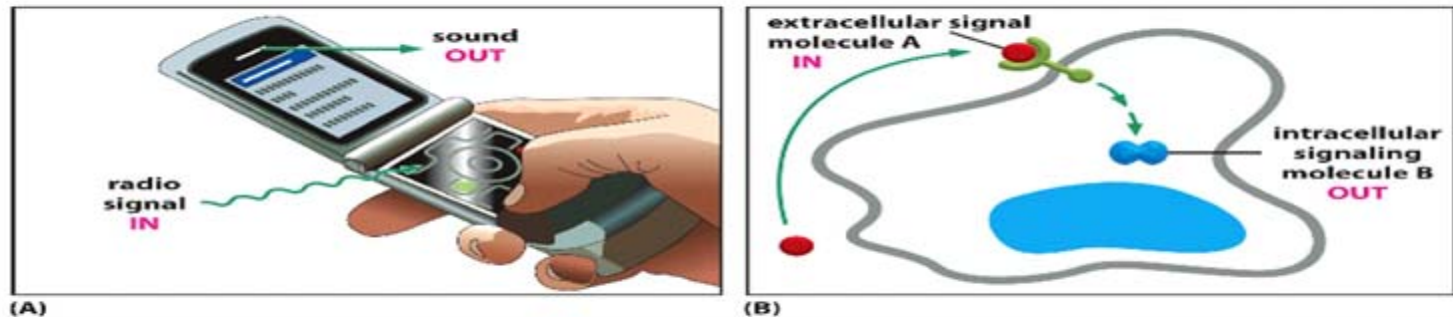


Figure 16-2 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

Definiciones básicas:

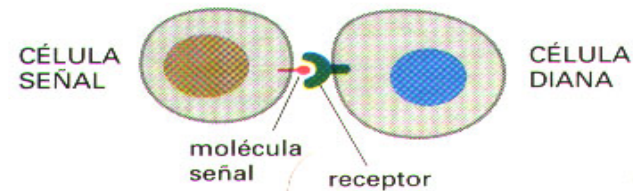
- **Señal:** molécula que transmite una información, y con ello coordina una respuesta, desde una tipo celular a otras células o moléculas del organismo. La señal puede ser grande (proteína) o pequeña (neurotransmisor), hidrofílica (proteína, amino ácido) o hidrofóbica (hormonas esteroideas, retinoides).
- **Receptor:** proteína intra o extracelular de la célula blanco que une específicamente la molécula señal, también llamada ligando. Una célula responderá a una señal sólo si tiene receptores para ella.
- **Cascada de señalización:** La unión de ligando al receptor induce la activación de enzimas que a su vez dan origen a reacciones intracelulares concatenadas. Ejemplos: activación de proteínas quinasas, proteínas fosfatasas, proteínas que unen guanidín nucleótidos (proteínas G) y proteínas que se unen a promotores en la secuencia de ADN.
- **La señal es generalmente transitoria.** Una vez que la señal produce una respuesta celular esta es destruida (ligandos proteicos por down-regulation).

Comunicación Celular

La comunicación entre las células se produce a través de dos mecanismos generales:

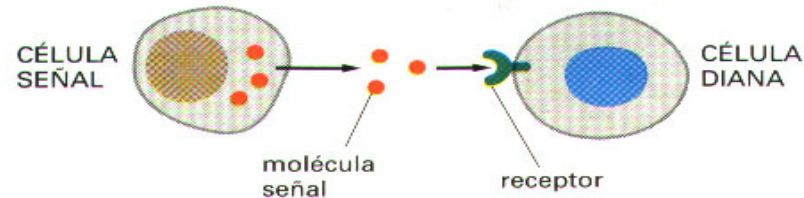
- uniones de contacto

SEÑALIZACIÓN POR MOLÉCULAS UNIDAS A MEMBRANA PLASMÁTICA



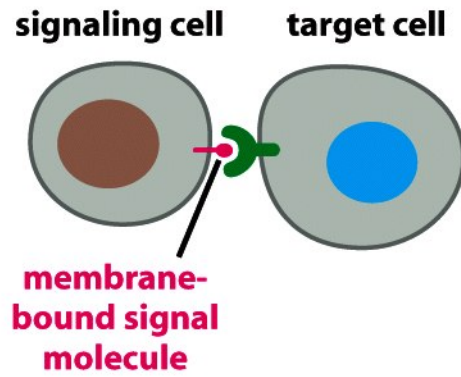
- secreción de moléculas al medio extracelular

SEÑALIZACIÓN POR MOLECULAS SEGREGADAS

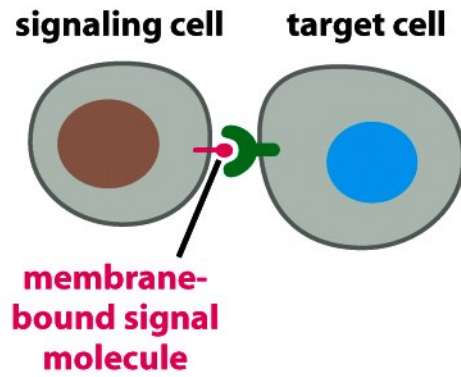


Detalladamente:

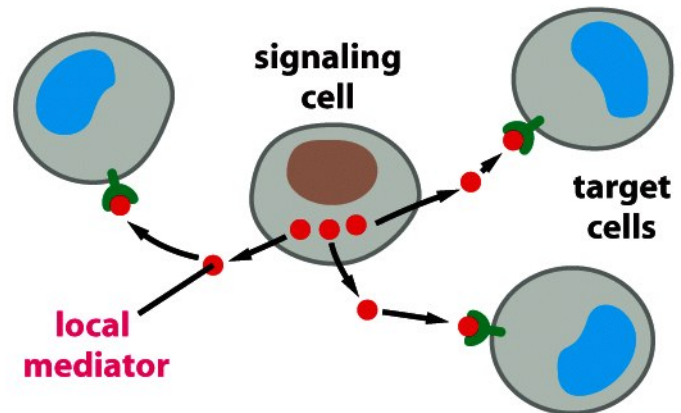
(A) CONTACT-DEPENDENT



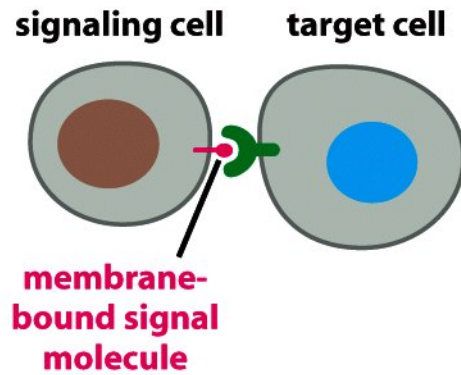
(A) CONTACT-DEPENDENT



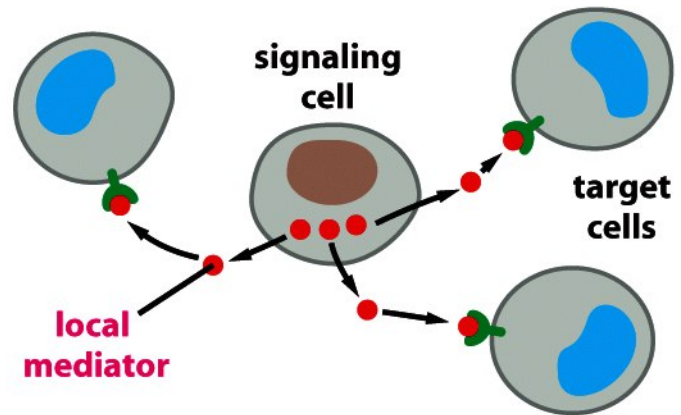
(B) PARACRINE



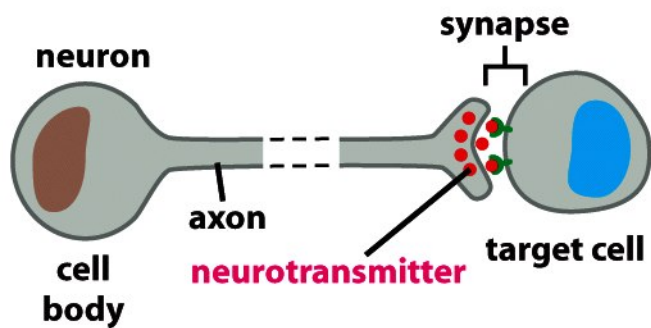
(A) CONTACT-DEPENDENT



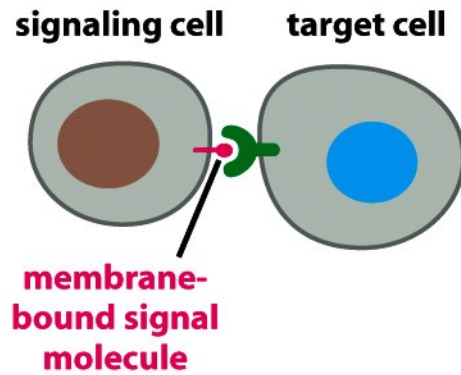
(B) PARACRINE



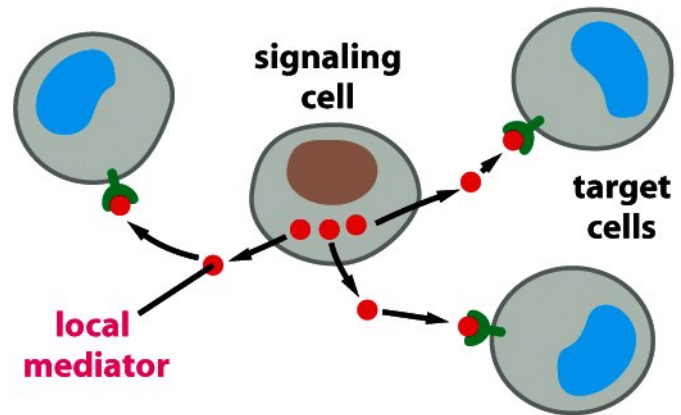
(C) SYNAPTIC



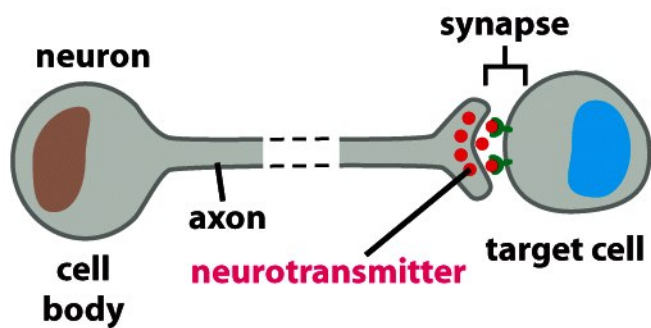
(A) CONTACT-DEPENDENT



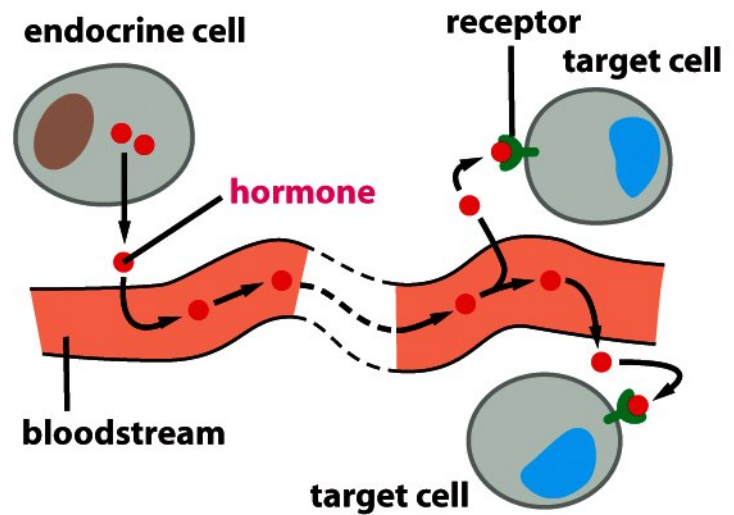
(B) PARACRINE



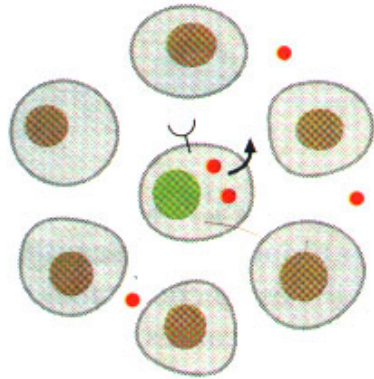
(C) SYNAPTIC



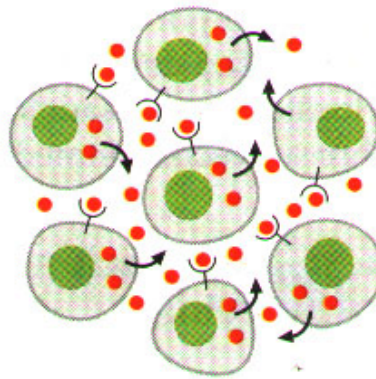
(D) ENDOCRINE



AUTOCRINA

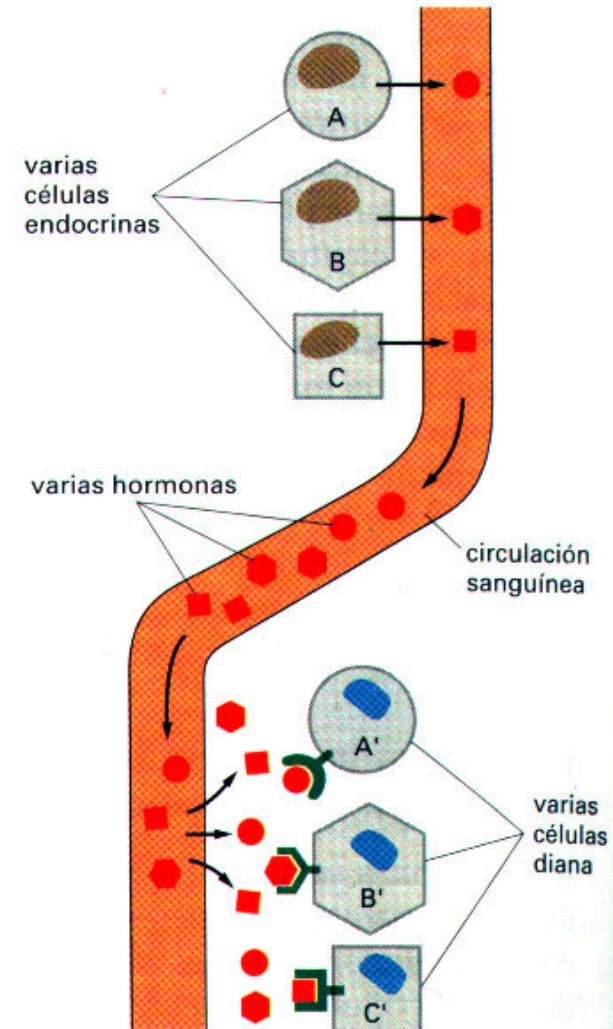


UNA SOLA CÉLULA SEÑAL
RECIBE UNA SEÑAL AUTOCRINA
MÁS DÉBIL

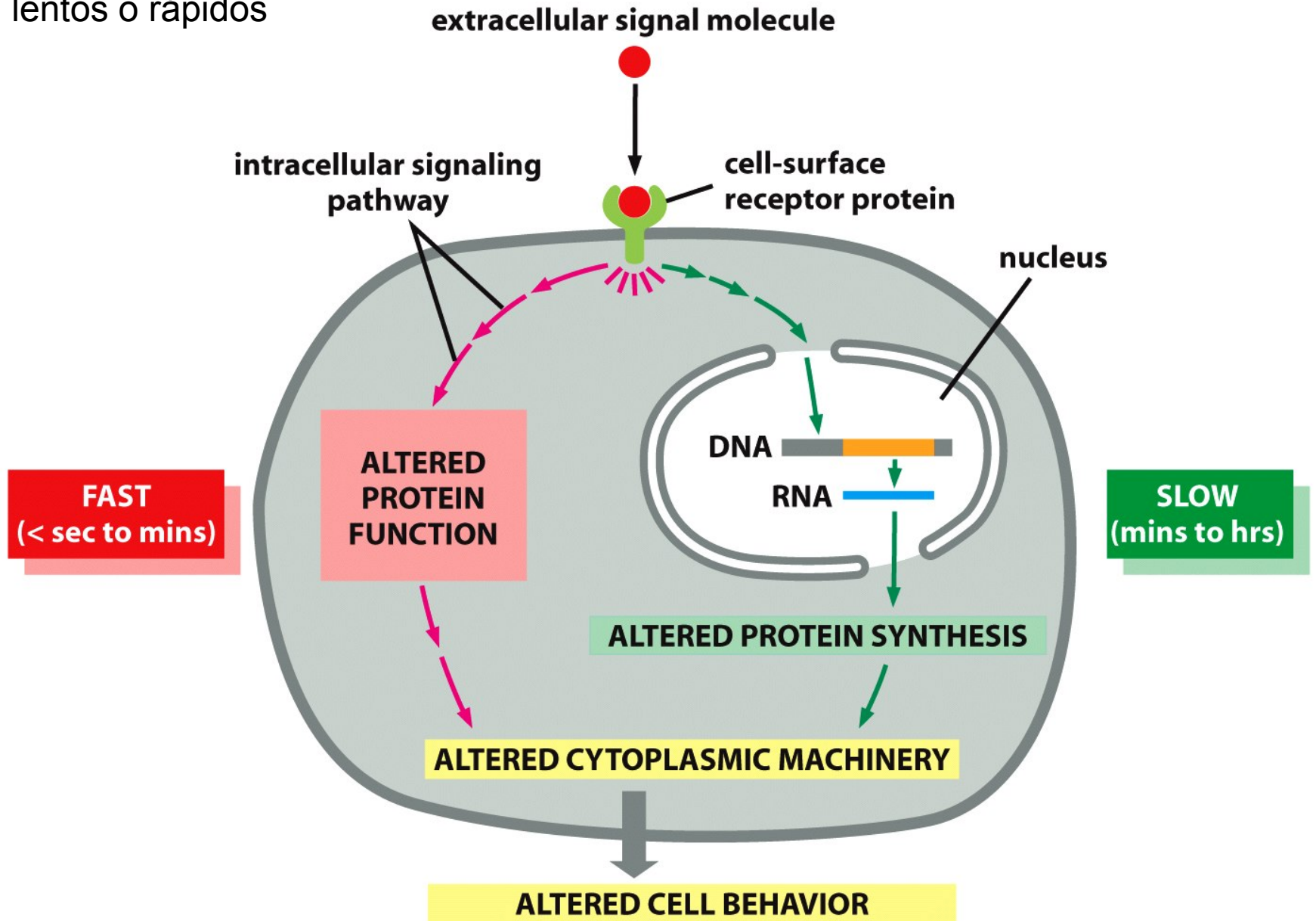


EN UN GRUPO DE CÉLULAS SEÑAL
IDÉNTICAS, CADA CÉLULA RECIBE UNA
SEÑAL AUTOCRINA MAYOR

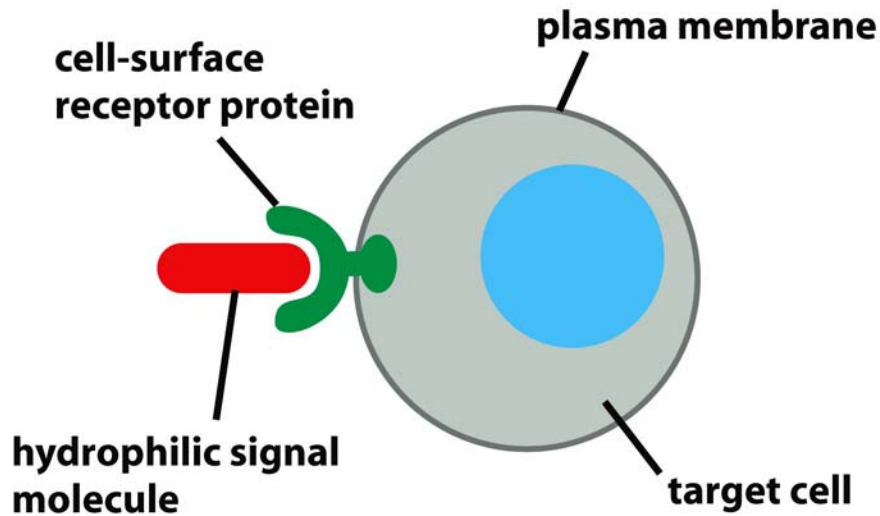
(A) SEÑALIZACIÓN ENDOCRINA



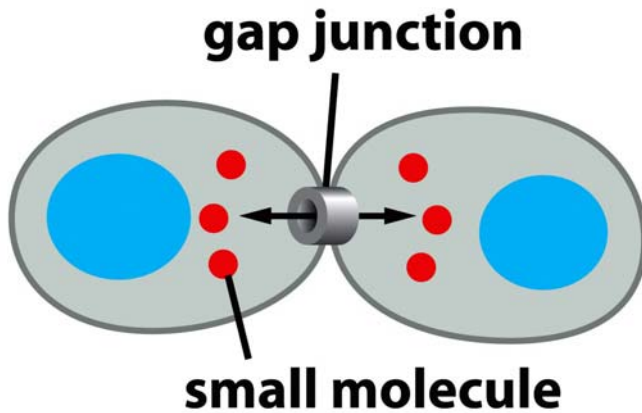
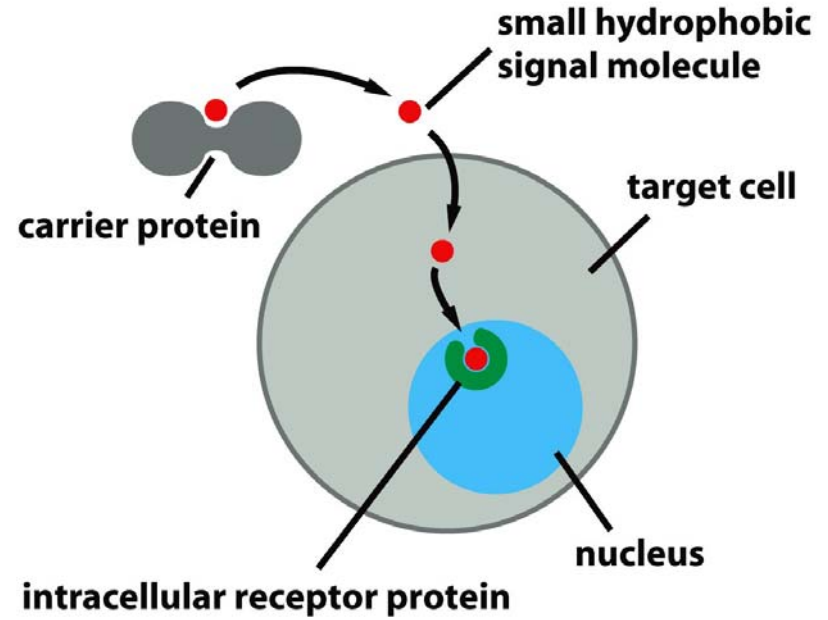
Las señales recibidas por la células blanco pueden provocar cambios lentos o rápidos



CELL-SURFACE RECEPTORS



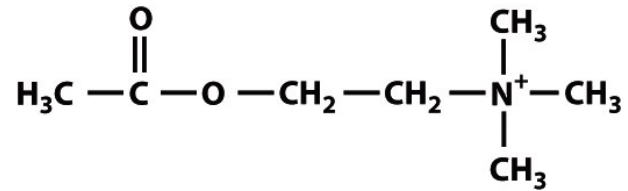
INTRACELLULAR RECEPTORS



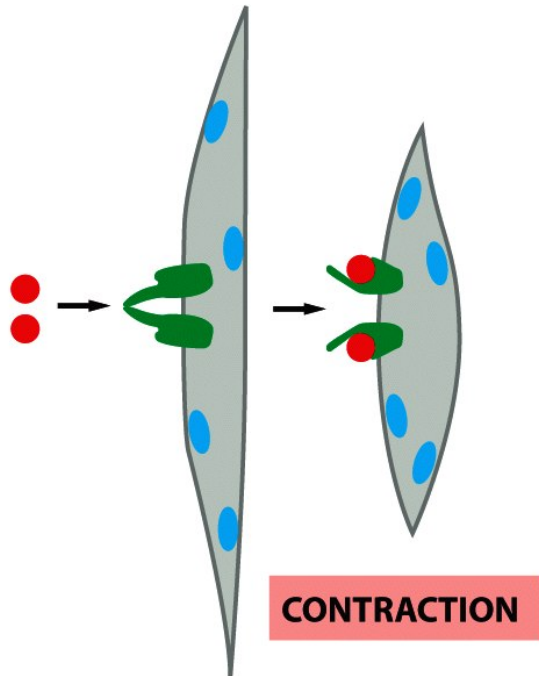
Permiten el paso de molec pequeñas
por canales estrechos llenos de agua

La misma señal, diferente contexto

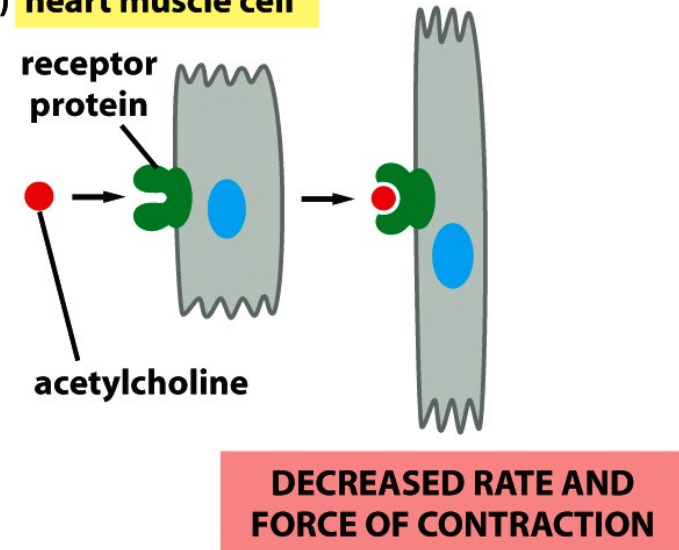
(A) acetylcholine



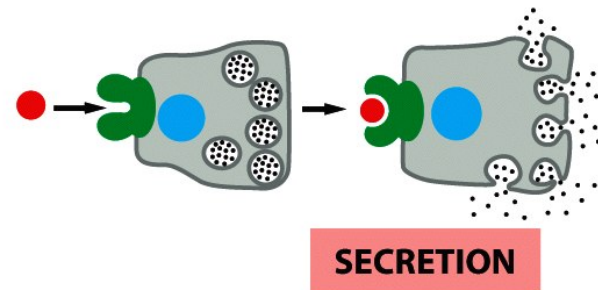
(C) skeletal muscle cell



(B) heart muscle cell

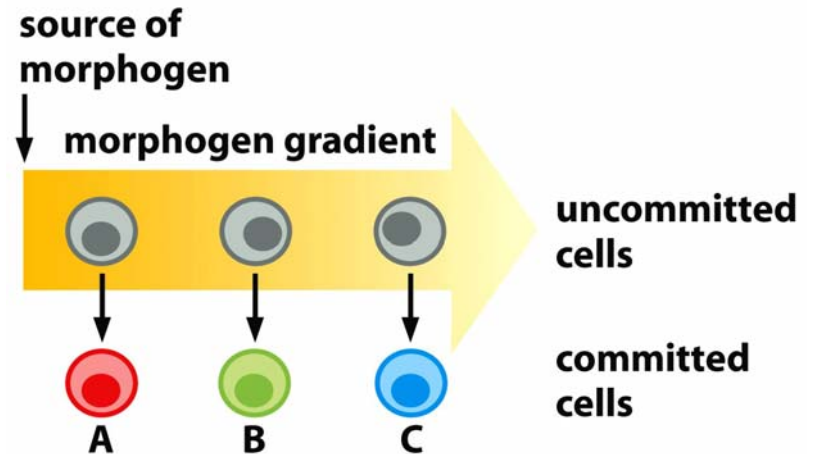


(D) salivary gland cell



Gradientes y difusión de las señales:

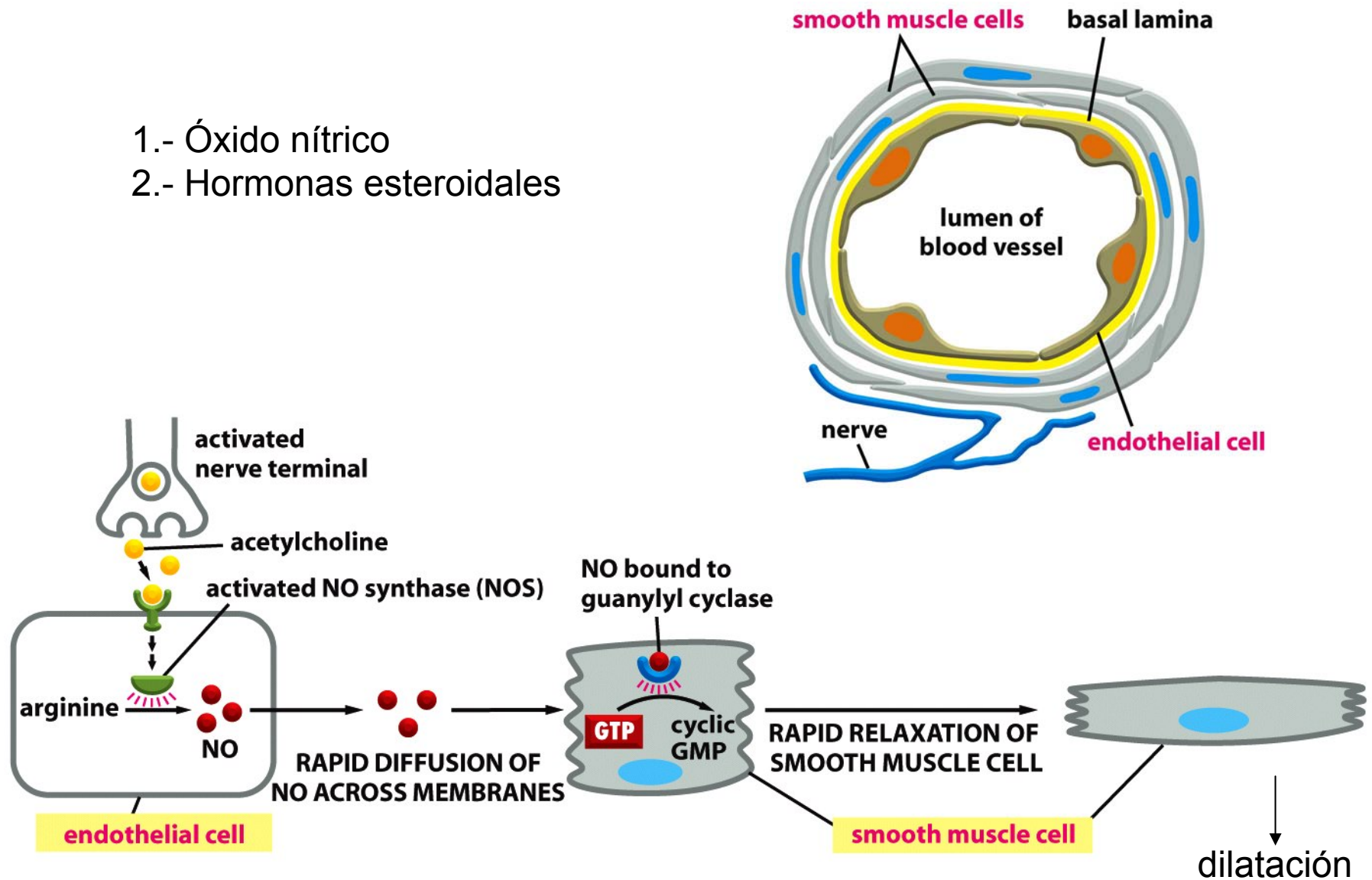
- Las células que responden a un estímulo, adoptan una disposición distinta dependiendo de su posición en el gradiente.
- La identidad de la célula (o su respuesta), depende de el número de receptores activados (proporcional a la concentración de ligando/señal). Esto genera diferencias en la **expresión génica de cada célula.**



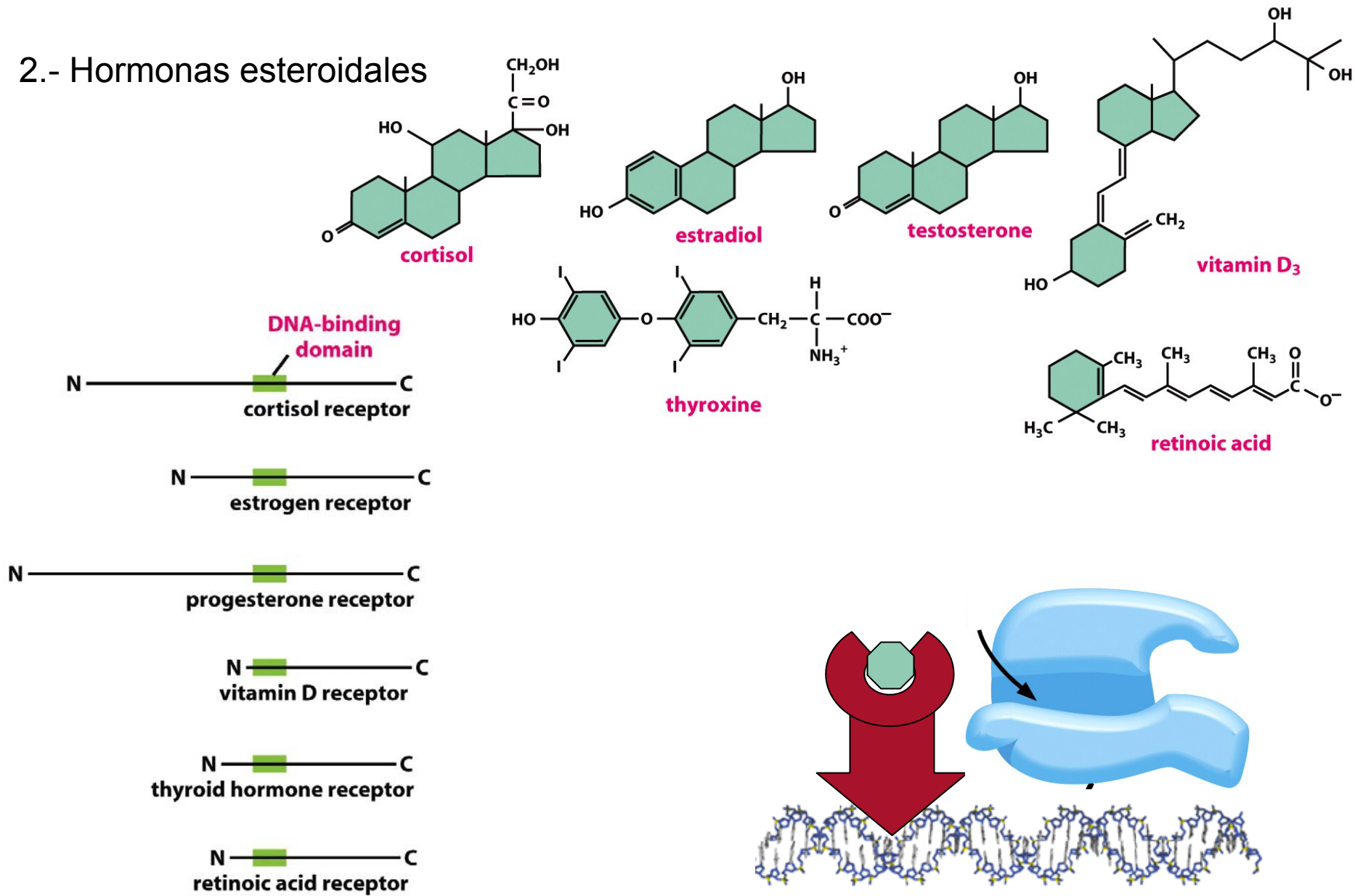
Morfógeno: molécula señalizante que en distintas concentraciones provoca distintas respuestas en un mismo tipo celular, difundiendo desde un *centro señalizante*

Ejemplo de moléculas que activan receptores intracelulares

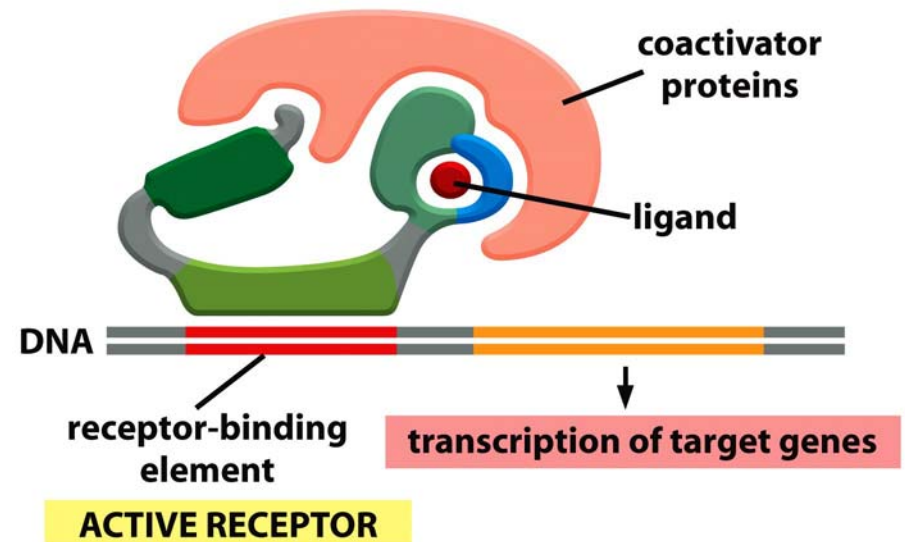
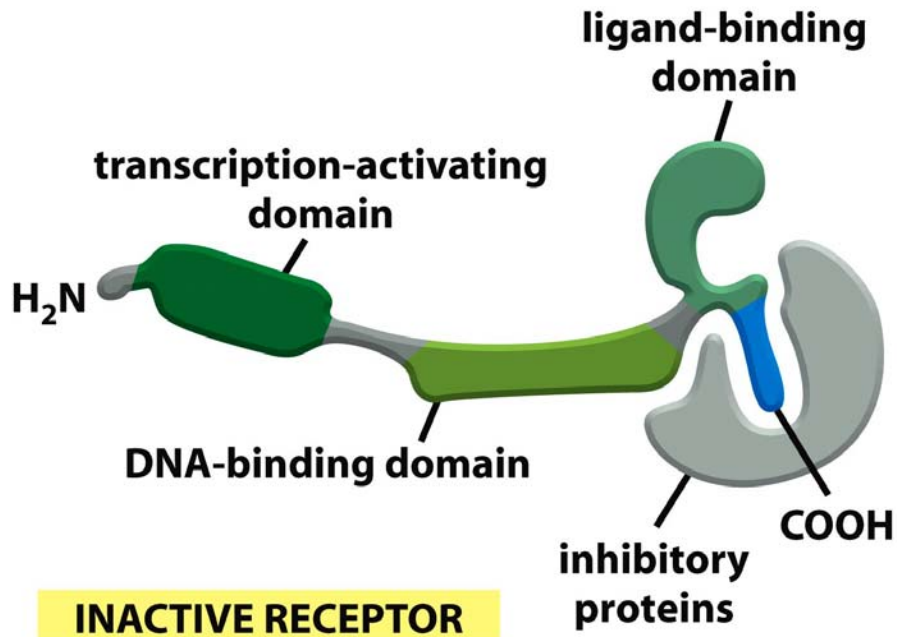
- 1.- Óxido nítrico
- 2.- Hormonas esteroideas



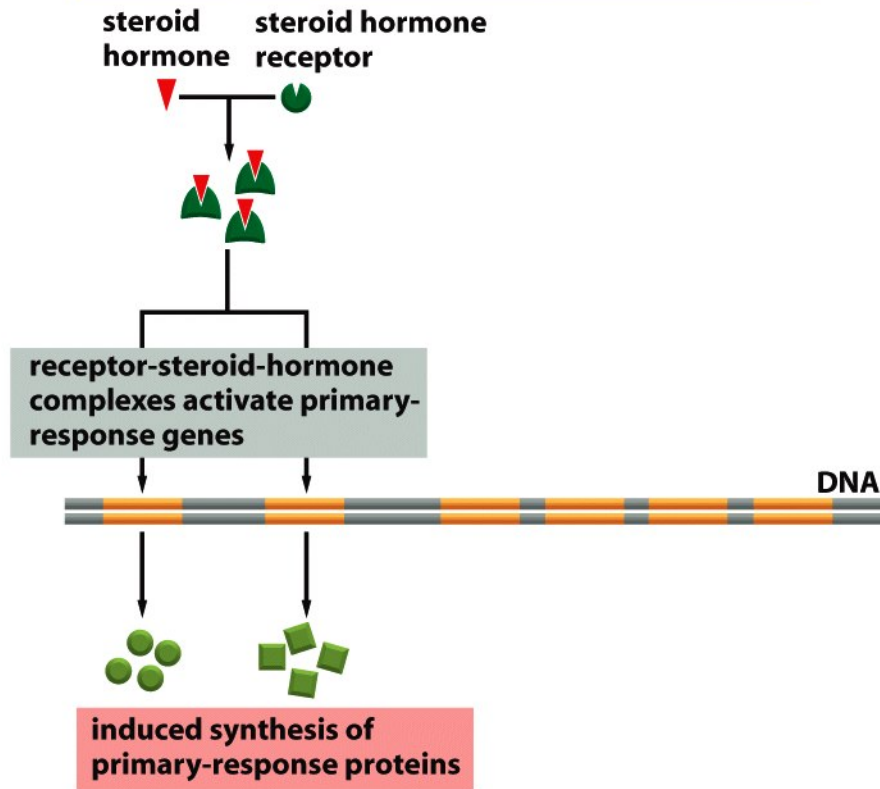
2.- Hormonas esteroidales



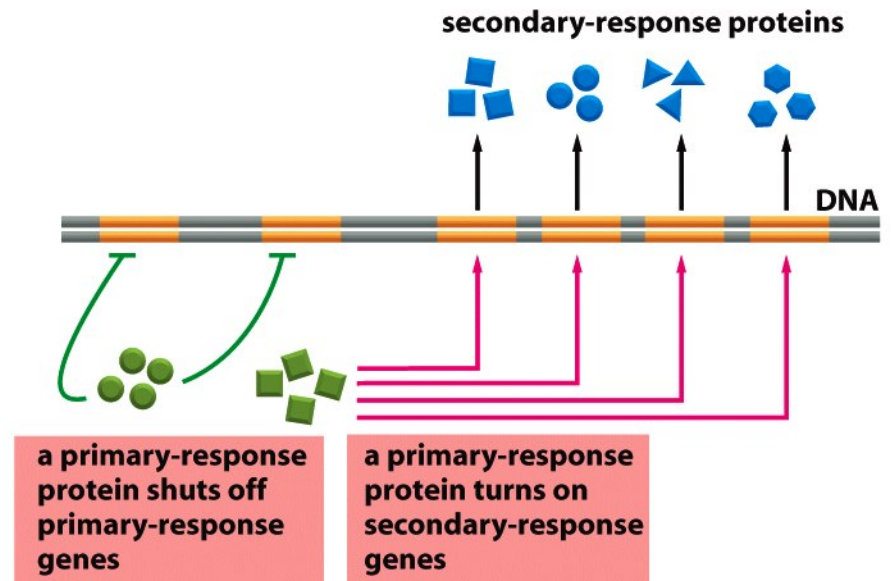
Superfamilia de receptores nucleares



(A) PRIMARY (EARLY) RESPONSE TO STEROID HORMONE



(B) SECONDARY (DELAYED) RESPONSE TO STEROID HORMONE

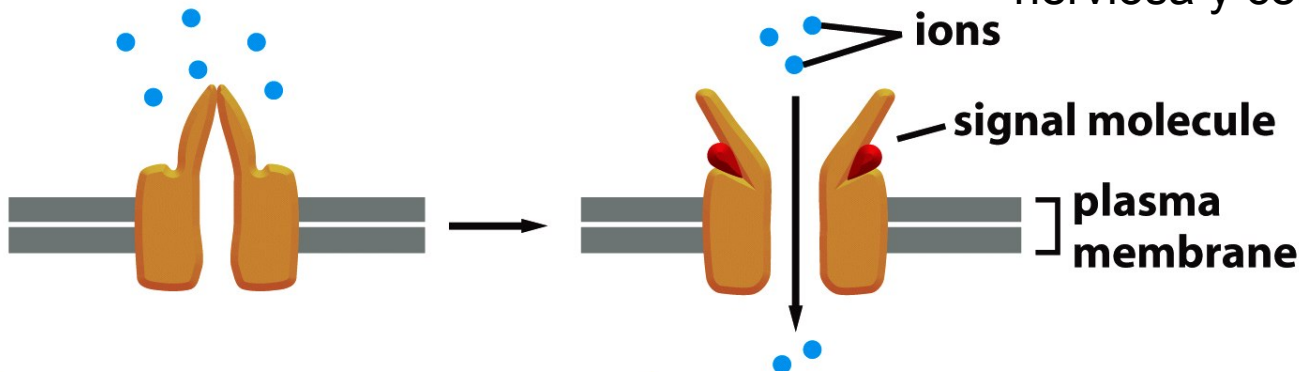


Clases de Receptores de superficie celular

A

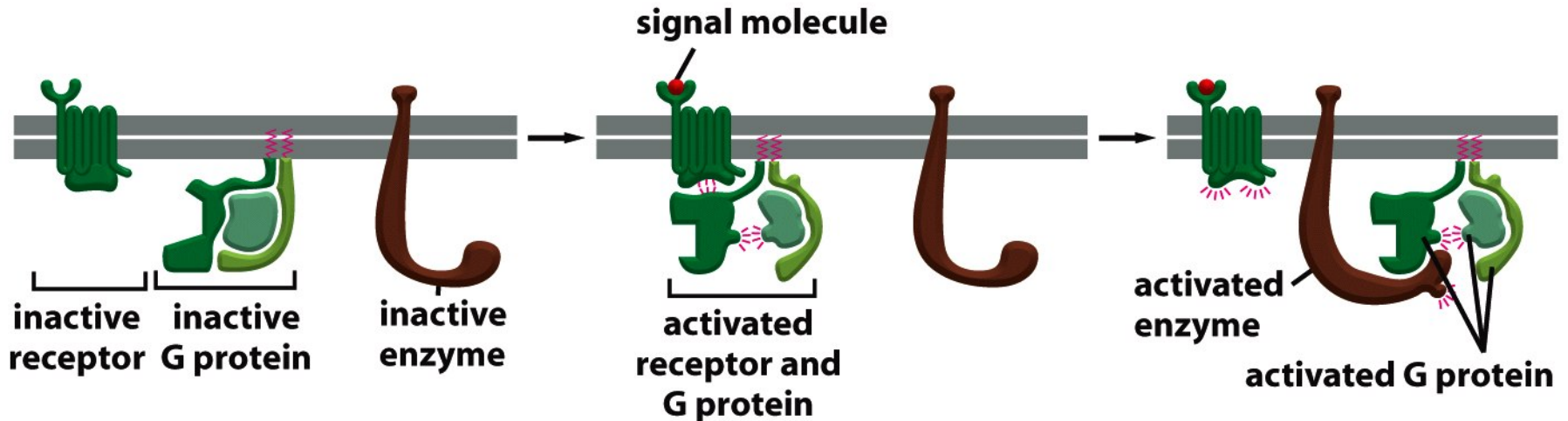
ION-CHANNEL-COUPLED RECEPTORS

Señalización sináptica entre células nerviosas y células musculares y nervio



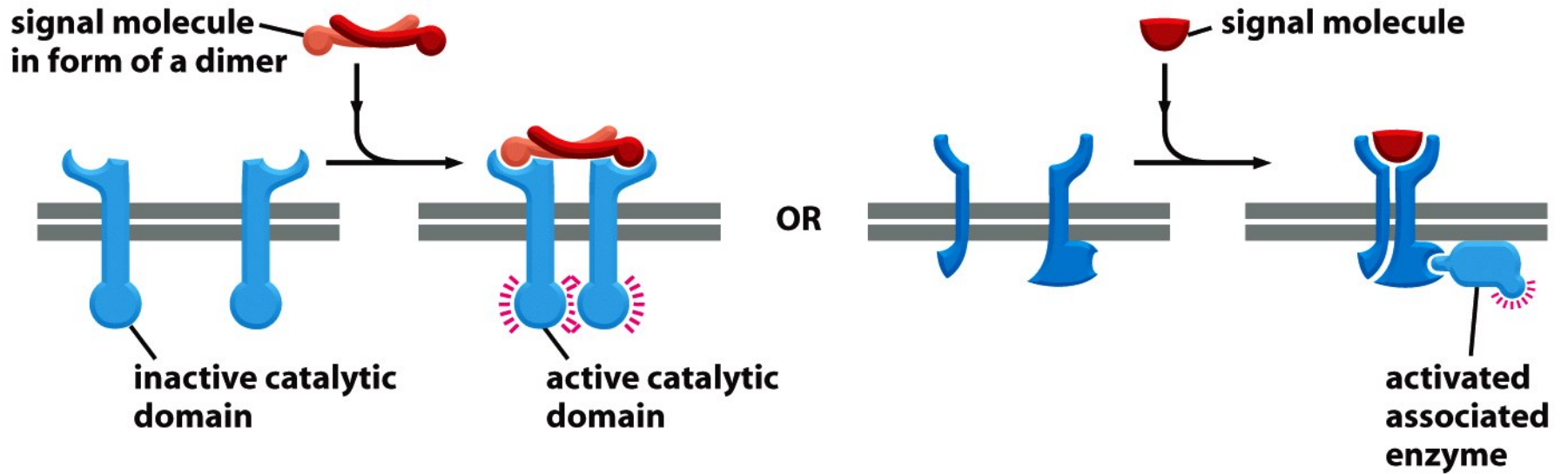
B

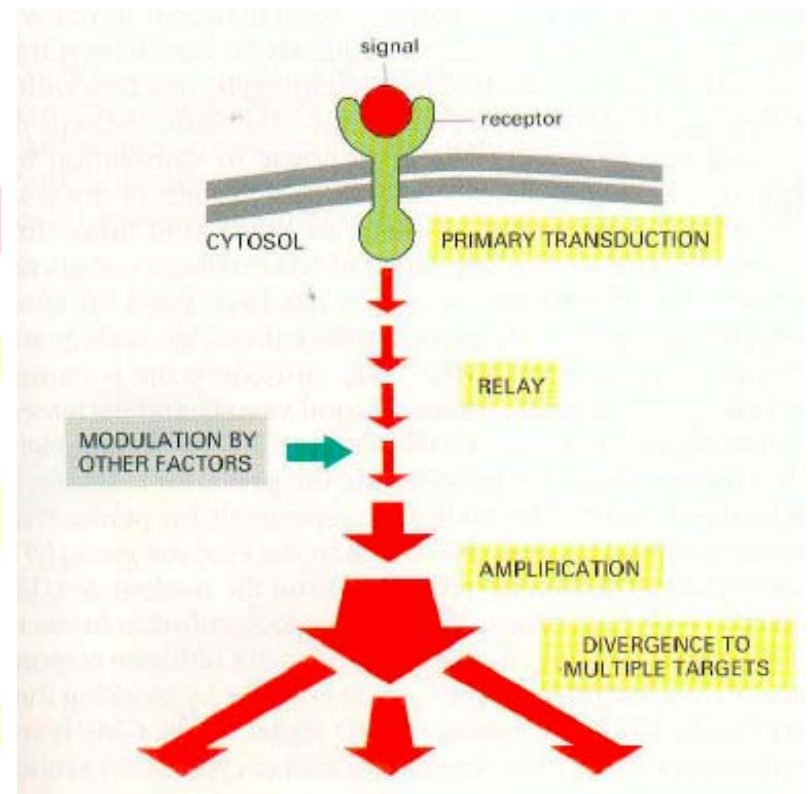
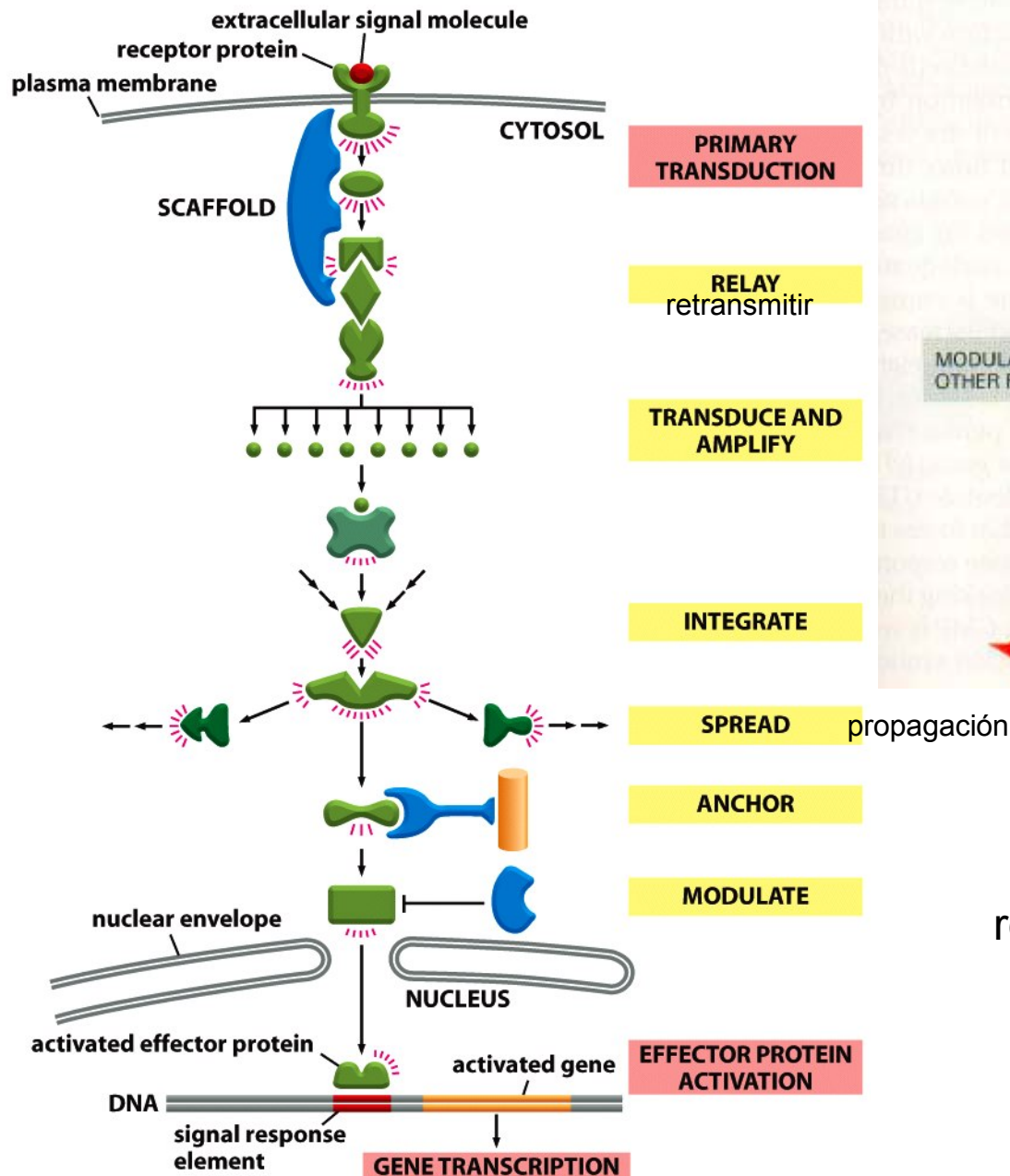
G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS



C

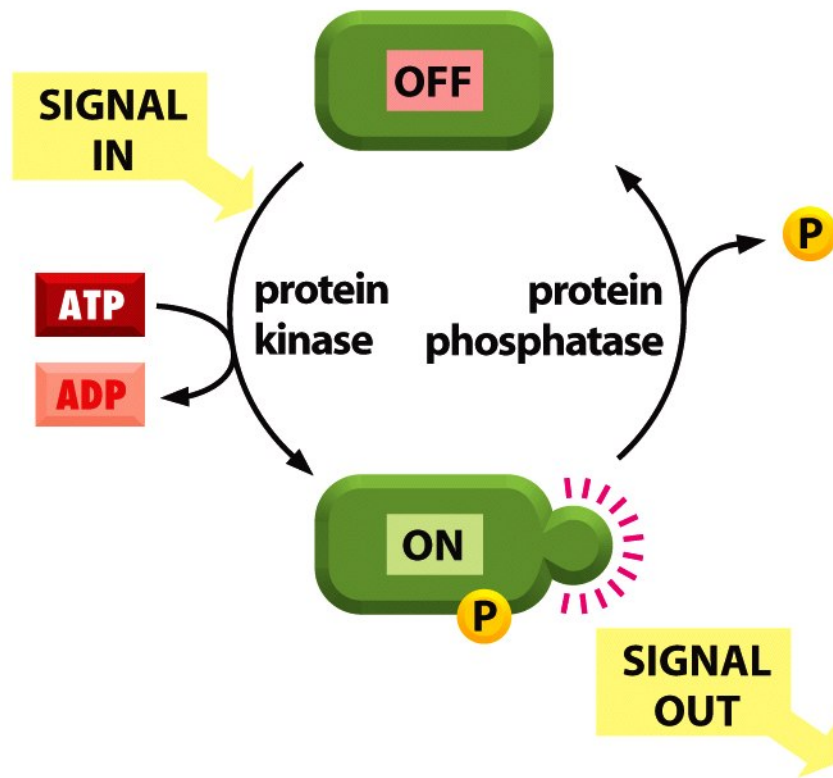
ENZYME-COUPLED RECEPTORS



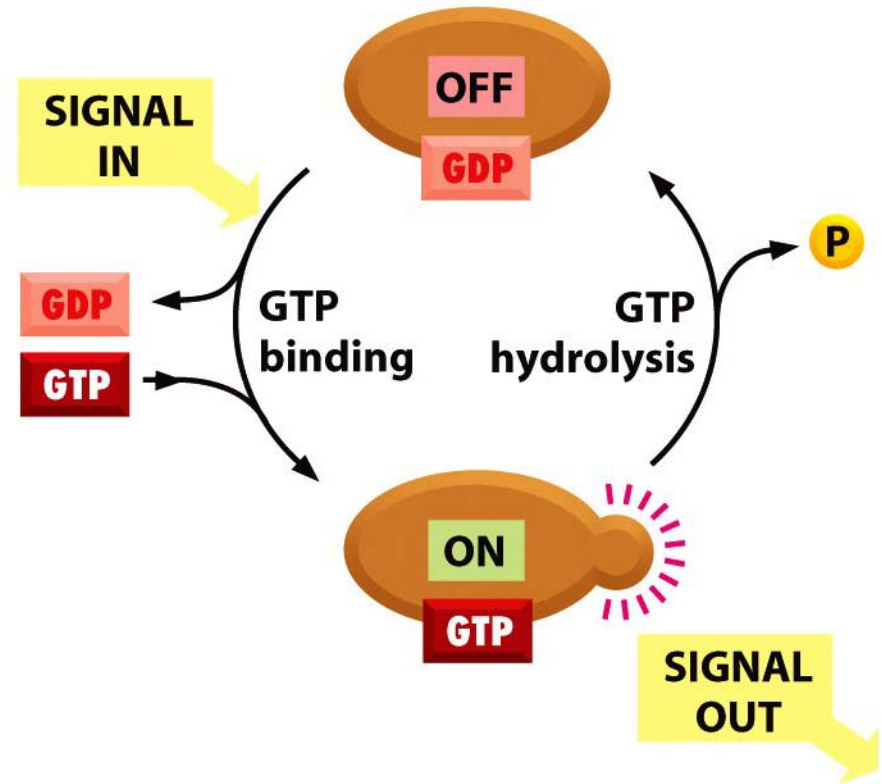


Ruta de señalización intracelular teórica entre un receptor de superficie celular y el núcleo

Tipos de interruptor involucrados en la señalización intracelular



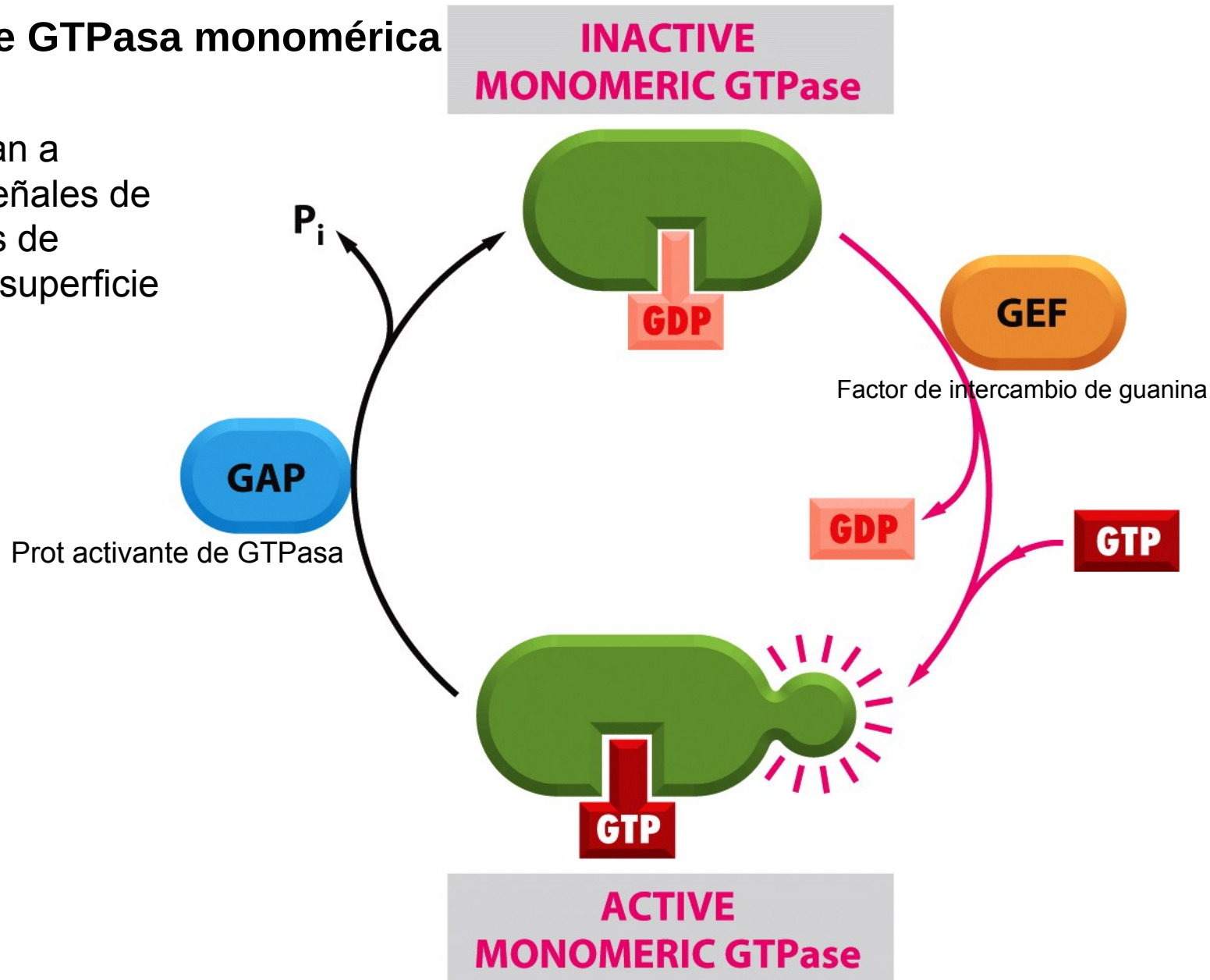
(A) SIGNALING BY PHOSPHORYLATION



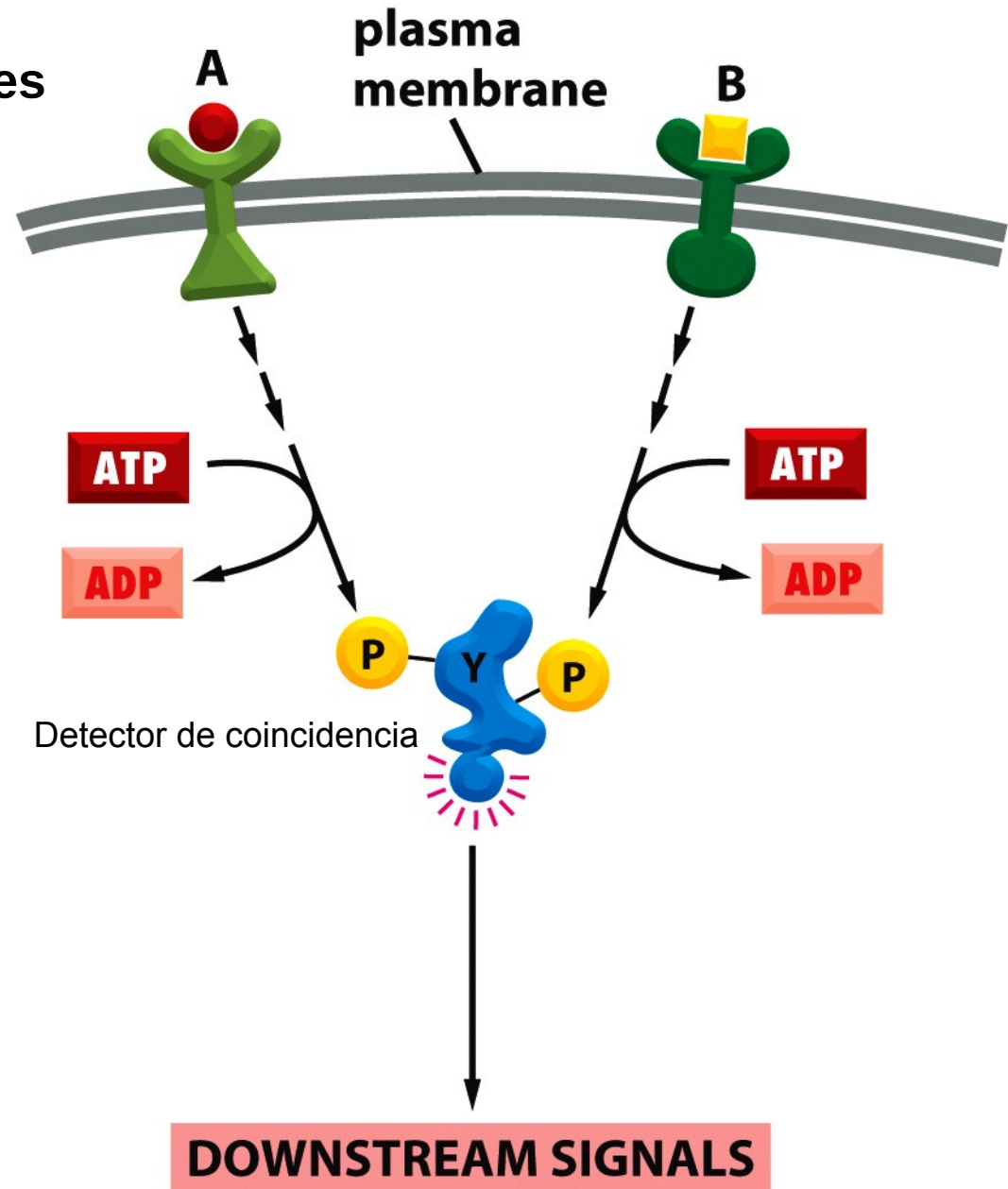
(B) SIGNALING BY GTP-BINDING

Regulación de GTPasa monomérica

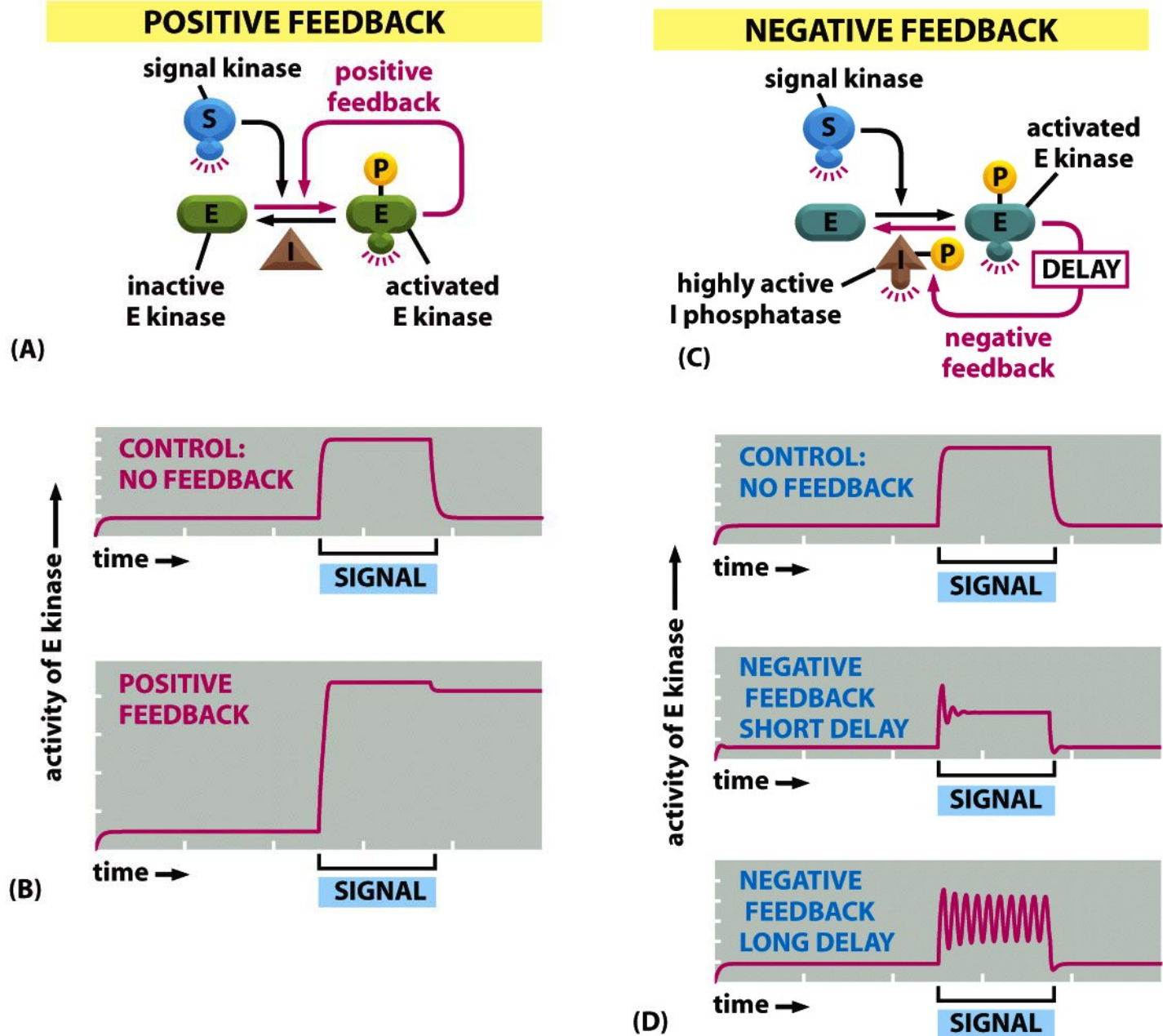
Ezs que ayudan a distribuir las señales de muchas clases de receptores de superficie celular..



Integración de las señales

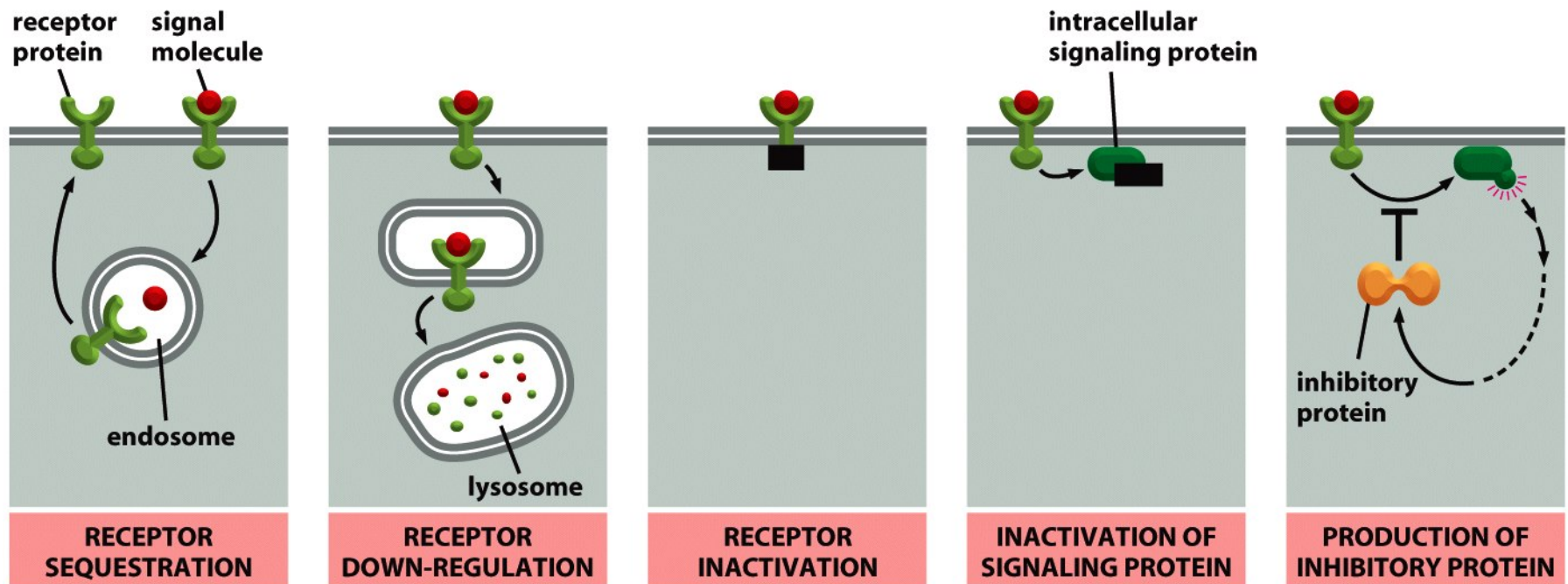


Regulación de la señalización intracelular a través de Retroalimentación



Desensibilización (adaptación): Proceso mediante el cual las células y los organismos son capaces de adaptarse a los estímulos que son prolongados en el tiempo, de manera que reducen su respuesta frente a estos estímulos. La respuesta es frente a cambios en la concentración del estímulo.

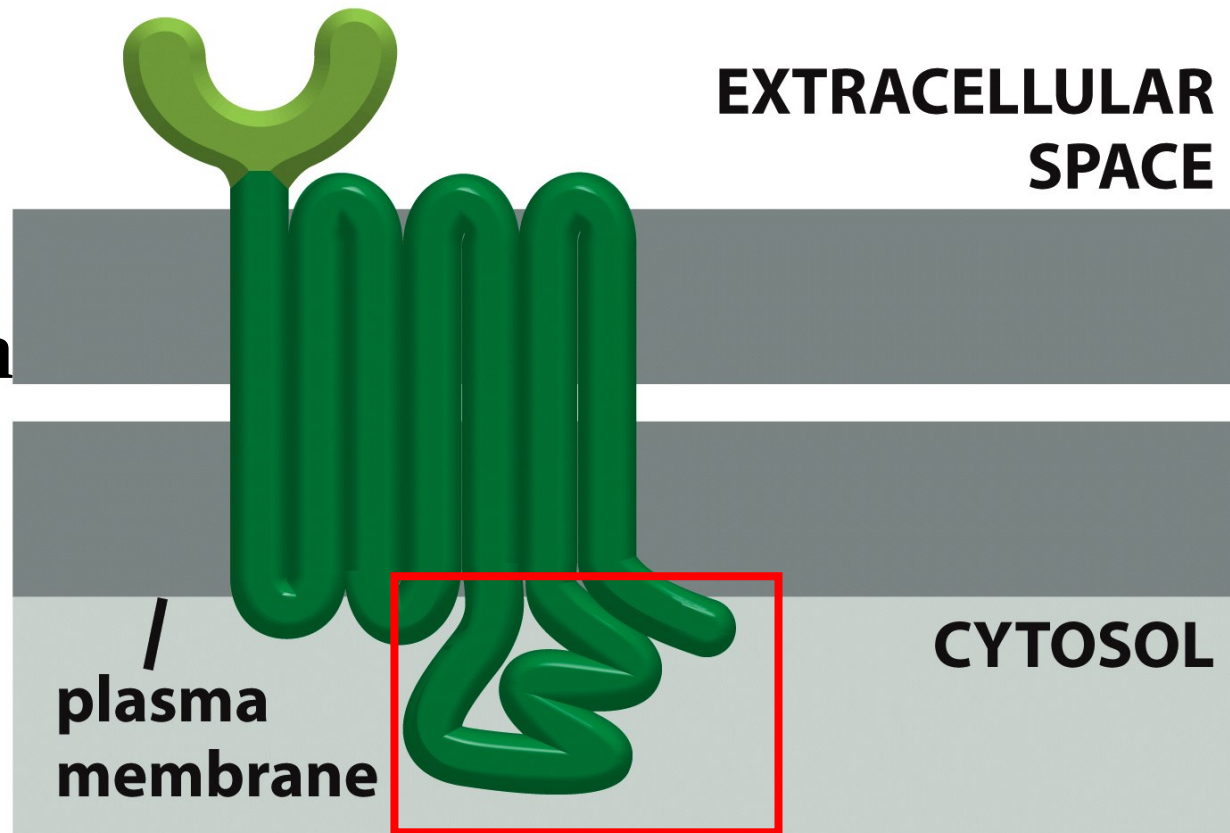
Formas en las que una célula blanco puede ser desensibilizada ante una señal extracelular



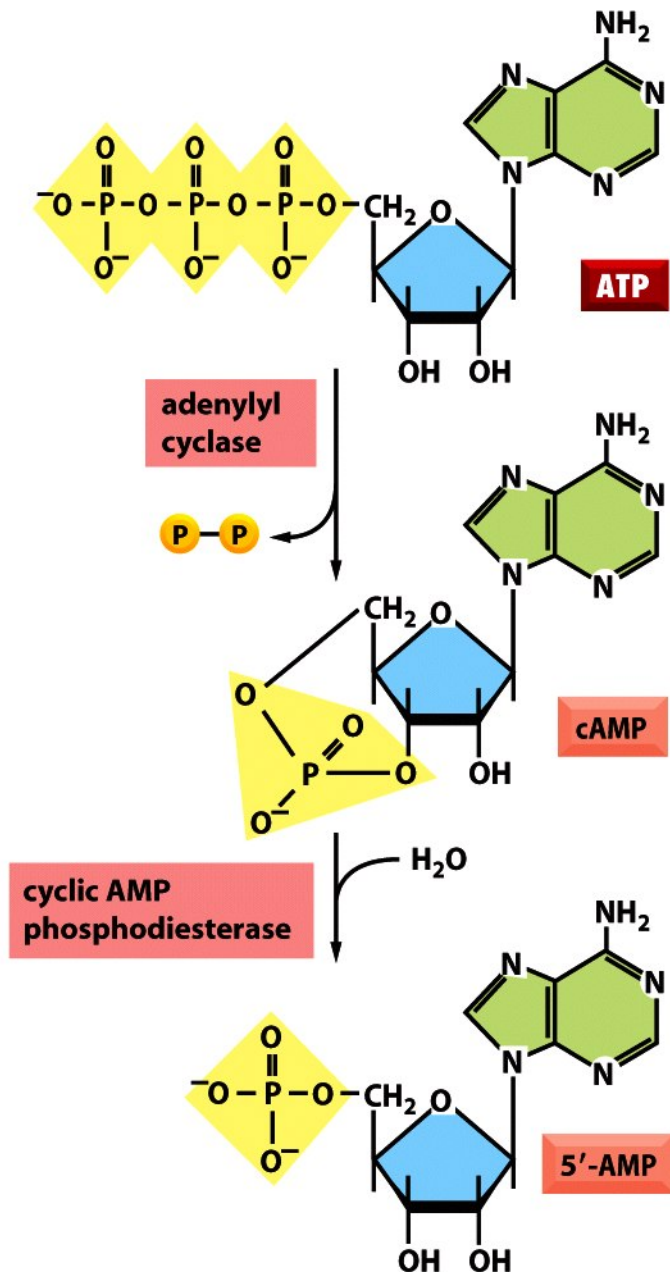
Fosforilación o Met

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G (GPCRs)

**Receptores
Metabotrópicos
con 7 segmentos
Transmembrana
(7 magníficos)**



Hay distintos tipo de prot G: específicas para un set de receptores y de proteínas asociadas a la mb



Muchas prots G actúan regulando los niveles de AMPc, a través de la ez. Adenilato ciclasa.

Prot G estimulatoria:

Activa a la AC para aumentar la cantidad de AMPc

Prot G inhibitoria: Inhibe a la AC, disminuyendo la cantidad de AMPc

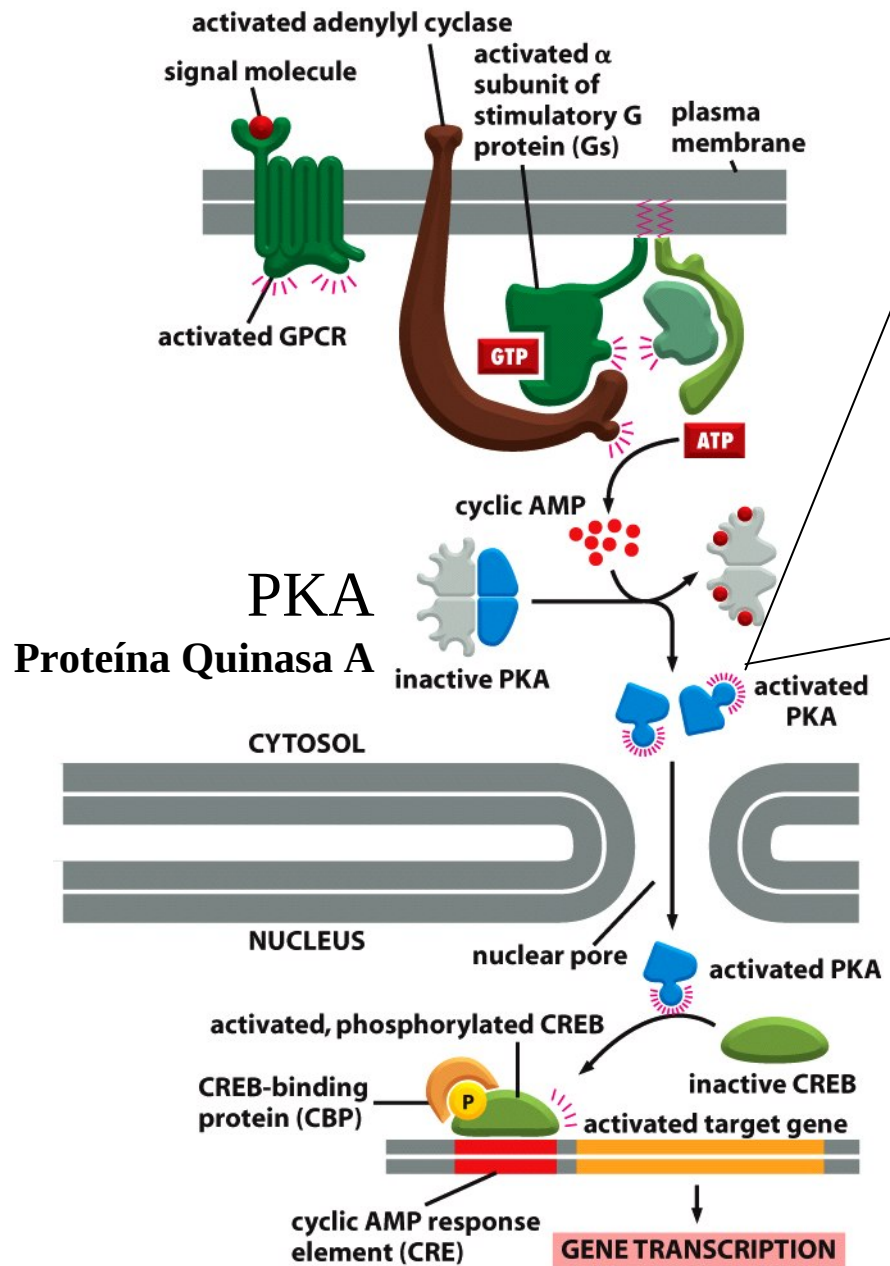
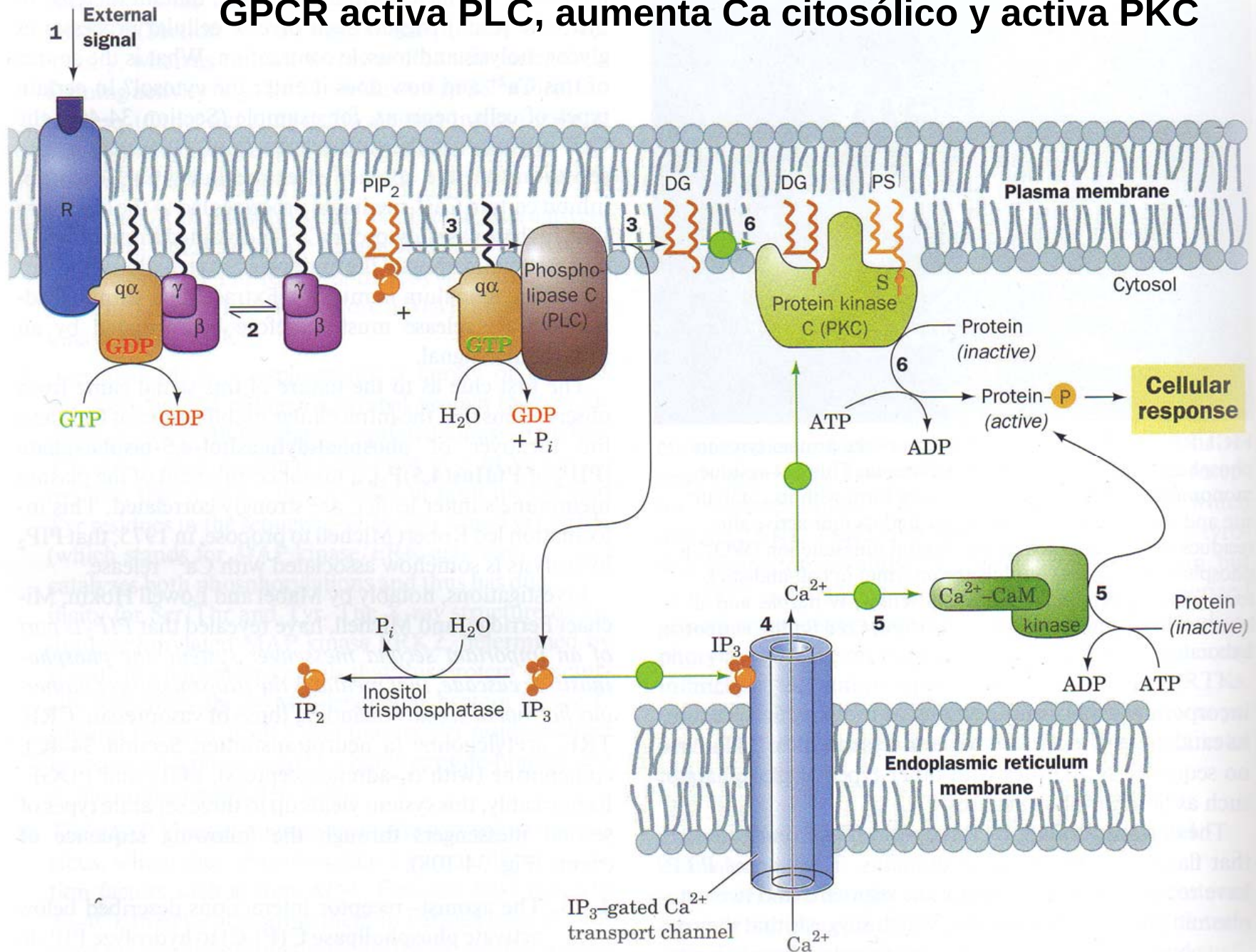


Table 15-1 Some Hormone-induced Cell Responses Mediated by Cyclic AMP

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

Por ejemplo:
Céls que secretan hormona somatostatina: AMPc activa genes que la codifican

GPCR activa PLC, aumenta Ca citosólico y activa PKC



Receptores Tirosina Kinasa (RTKs): Se autofosforilan y algunas prots intracelulares.

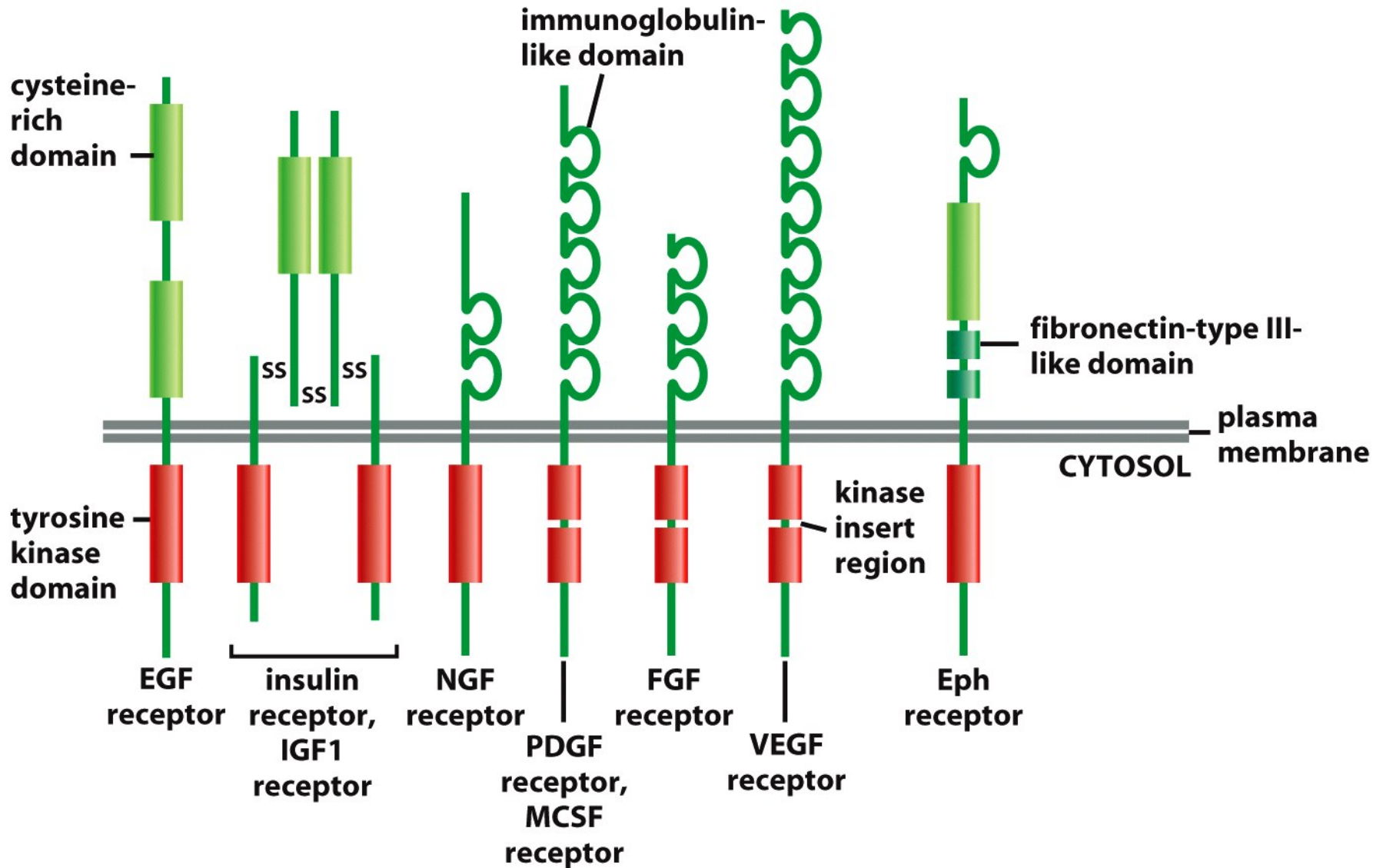
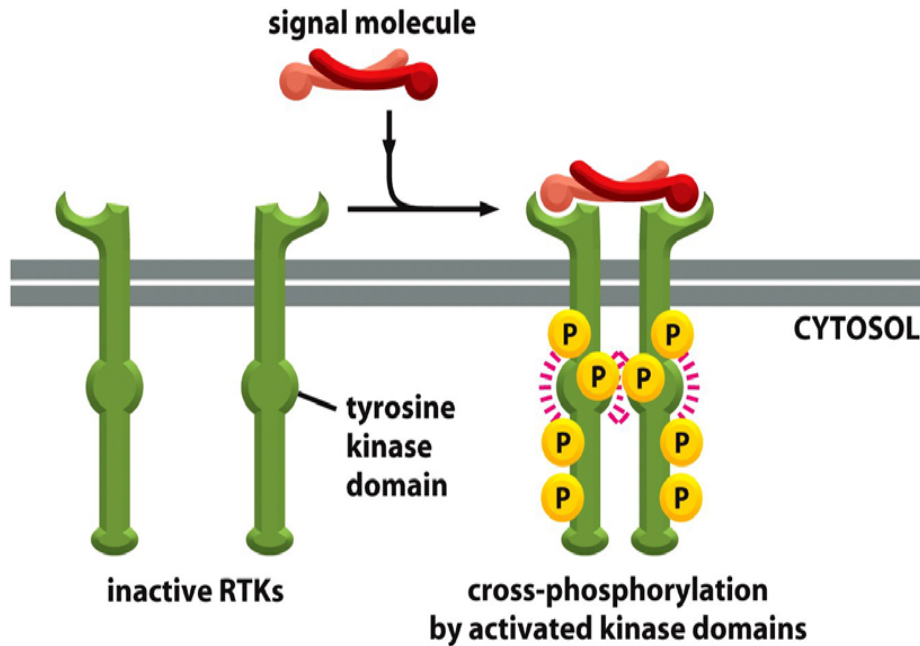


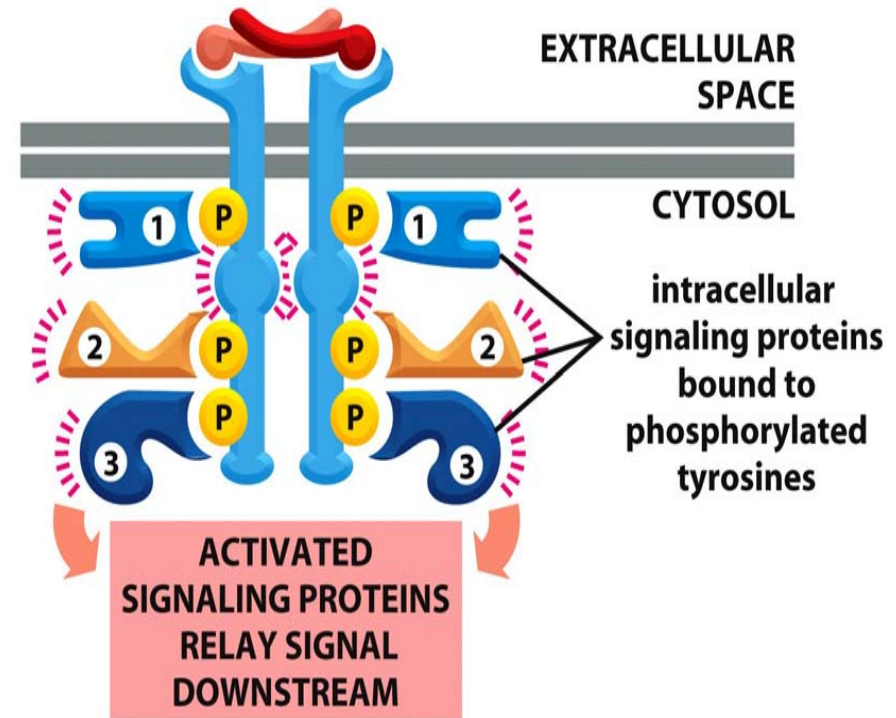
Table 15–4 Some Signal Proteins That Act Via RTKs

SIGNAL PROTEIN	RECEPTORS	SOME REPRESENTATIVE RESPONSES
Epidermal growth factor (EGF)	EGF receptors	stimulates cell survival, growth, proliferation, or differentiation of various cell types; acts as inductive signal in development
Insulin	insulin receptor	stimulates carbohydrate utilization and protein synthesis
Insulin-like growth factors (IGF1 and IGF2)	IGF receptor-1	stimulate cell growth and survival in many cell types
Nerve growth factor (NGF)	Trk A	stimulates survival and growth of some neurons
Platelet-derived growth factors (PDGF AA, BB, AB)	PDGF receptors (α and β)	stimulate survival, growth, proliferation, and migration of various cell types
Macrophage-colony-stimulating factor (MCSF)	MCSF receptor	stimulates monocyte/macrophage proliferation and differentiation
Fibroblast growth factors (FGF1 to FGF24)	FGF receptors (FGFR1–FGFR4, plus multiple isoforms of each)	stimulate proliferation of various cell types; inhibit differentiation of some precursor cells; act as inductive signals in development
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	VEGF receptors	stimulates angiogenesis
Ephrins (A and B types)	Eph receptors (A and B types)	stimulate angiogenesis; guide cell and axon migration

Mecanismo de activación de RTKs

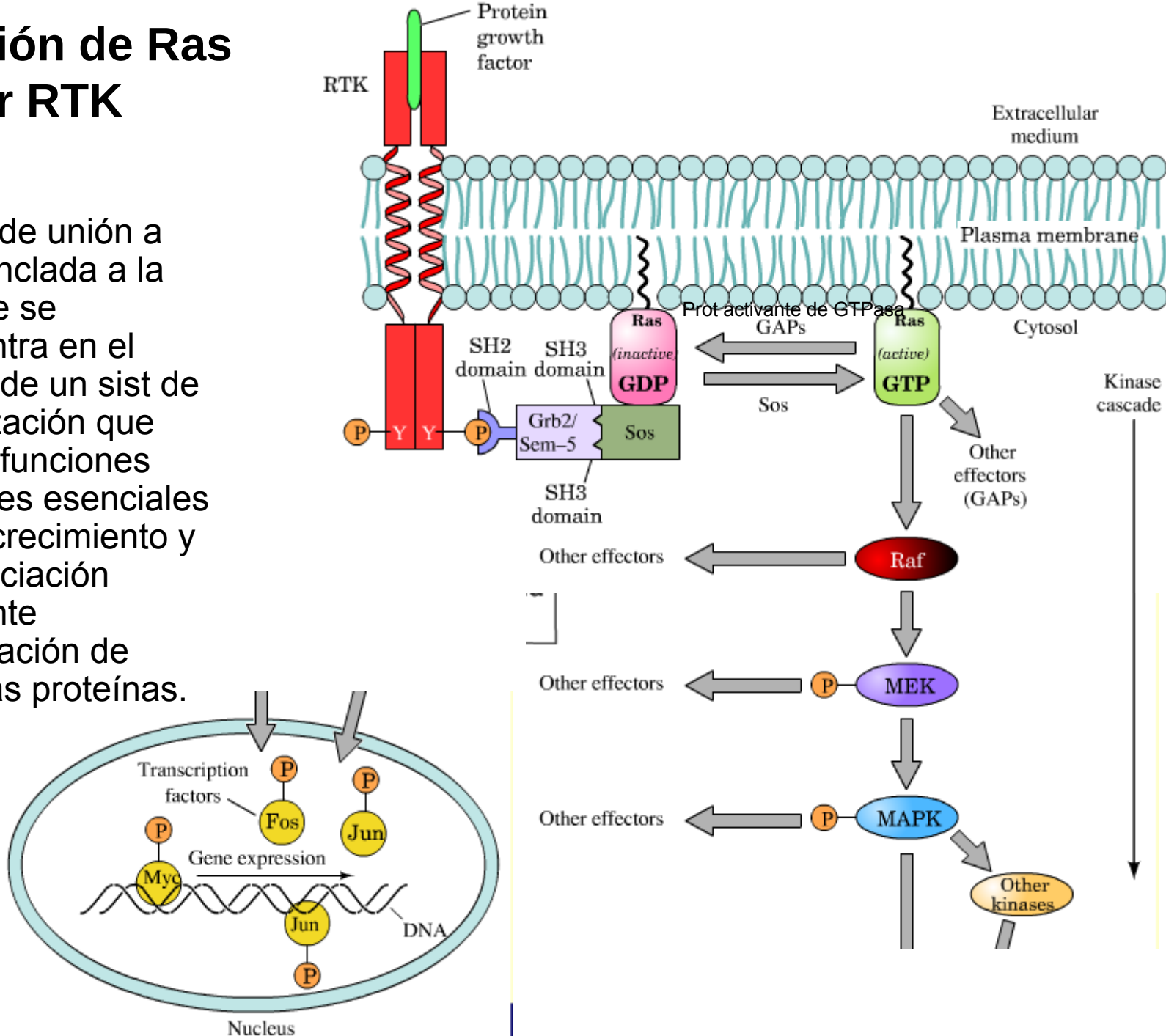


NORMAL RTK ACTIVATION



Activación de Ras por RTK

Ras: Prot de unión a GTP anclada a la mb que se encuentra en el centro de un sist de señalización que regula funciones celulares esenciales como crecimiento y diferenciación mediante fosforilación de distintas proteínas.



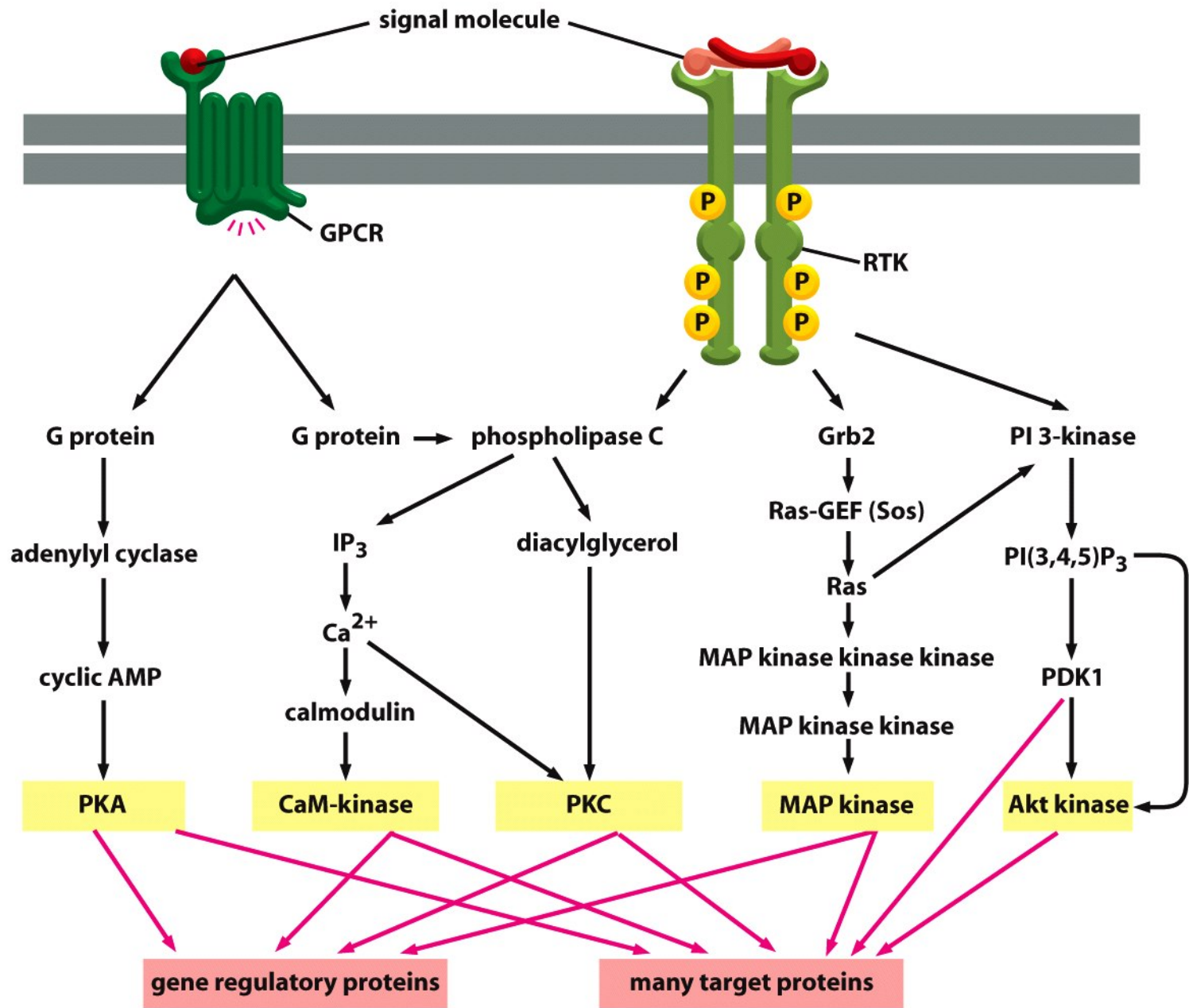
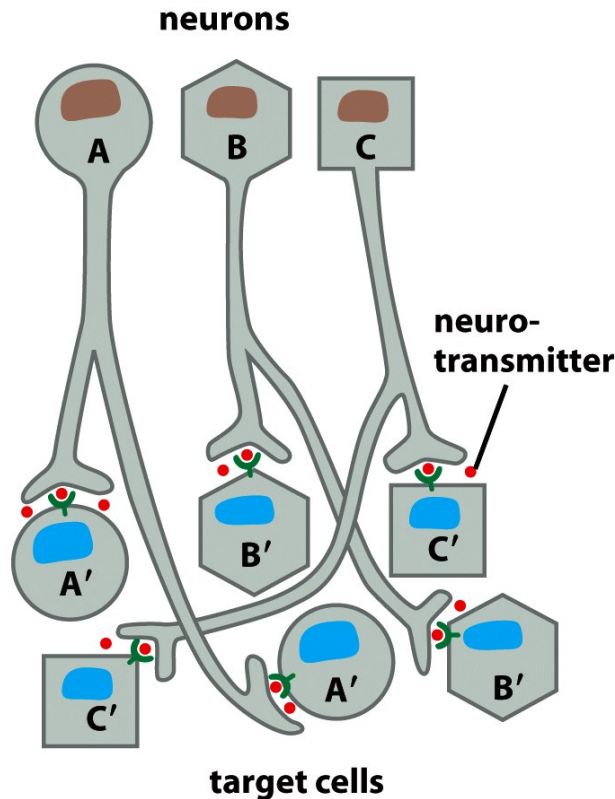


Figure 15-66 Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)

Comunicación Neuronal

SYNAPTIC SIGNALING



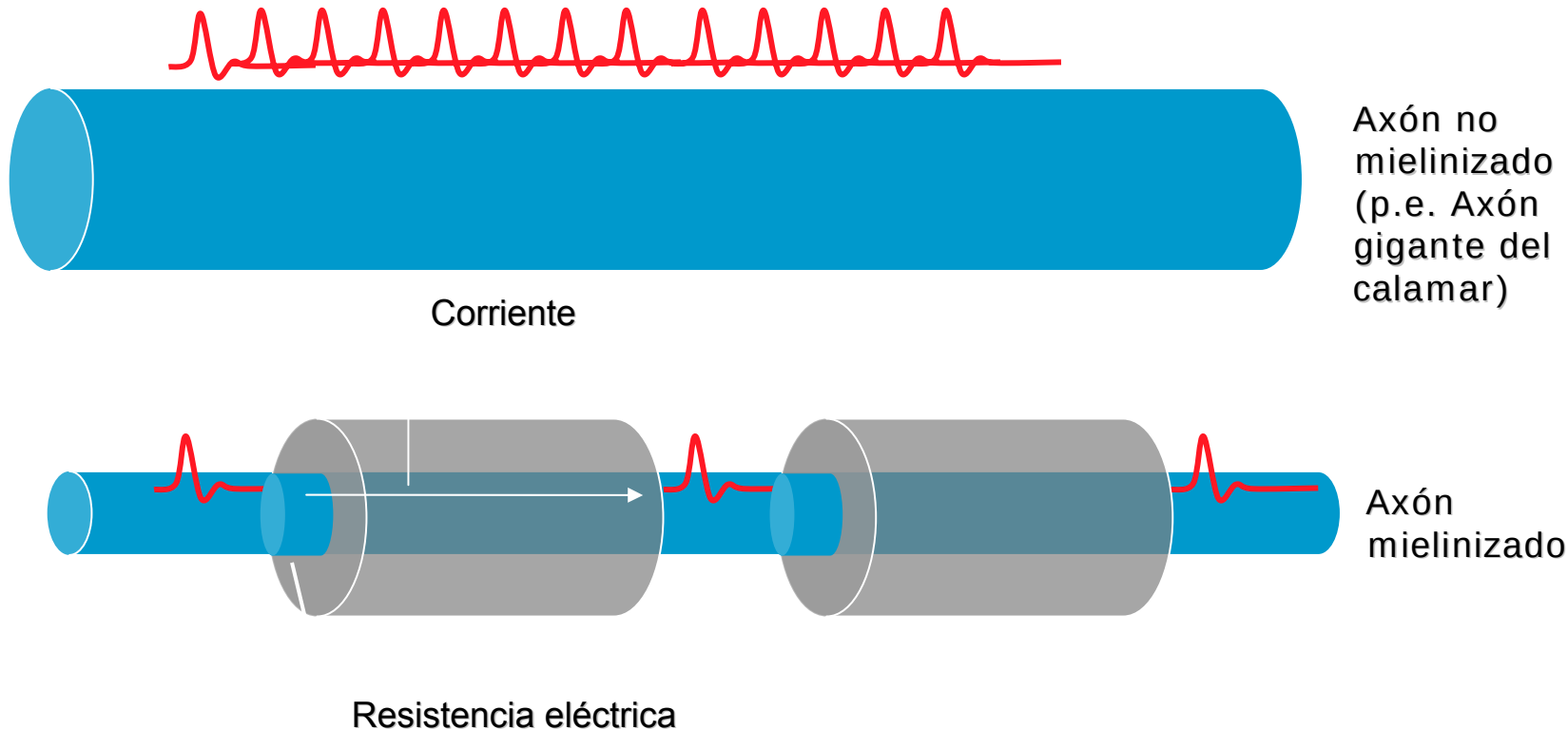
Este tipo de comunicación es la más rápida y compleja. La transmisión de la señal se produce entre neuronas y entre neuronas y músculos/glándulas por medio de NT.

$$V = I * R$$

$$R = \rho(\text{Largo}/\text{área})$$

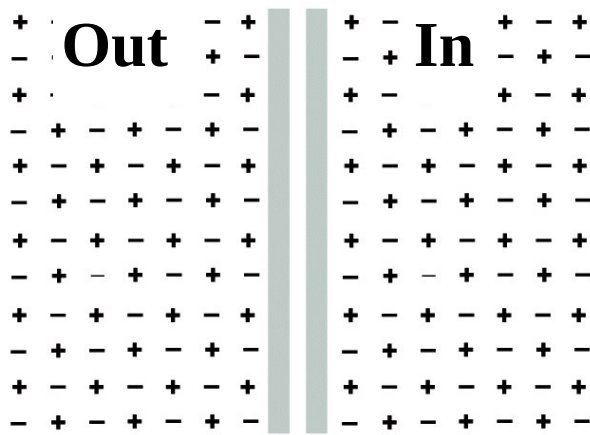
ρ : resistividad del material

- La vaina de mielina, al producir la conducción saltatoria del potencial de acción permite sobrepasar los límites impuestos por la ley de Ohm ($I \propto \text{diámetro}$) y la necesidad de regenerar la diferencia de potencial a lo largo de todo el axón. (Tasaki, 1939. Huxley y Staempli, 1949)



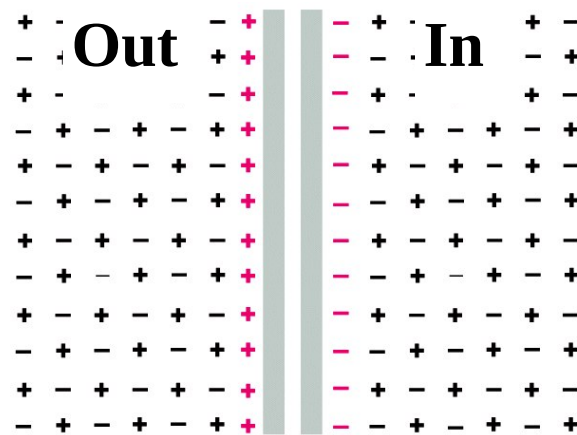
Potencial de acción

- Corresponde a la onda eléctrica que se transmite a lo largo del axón de la neurona, provocando una despolarización transitoria de la membrana.
- Los canales son activados por:
 - Voltaje
 - Ligando
- Se ve favorecido por la presencia de la Vaina de Mielina:
 - Células de Schwann: SNP
 - Células gliales (oligodendrocitos): SNC.



exact balance of charges on each side of the membrane; membrane potential = 0

$$V = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_o}{C_i}$$



a few of the positive ions (*red*) cross the membrane from right to left, leaving their negative counterions (*red*) behind; this sets up a nonzero membrane potential

$$V_m = V_{in} - V_{out}$$

($V_{out} = 0$, por convención)

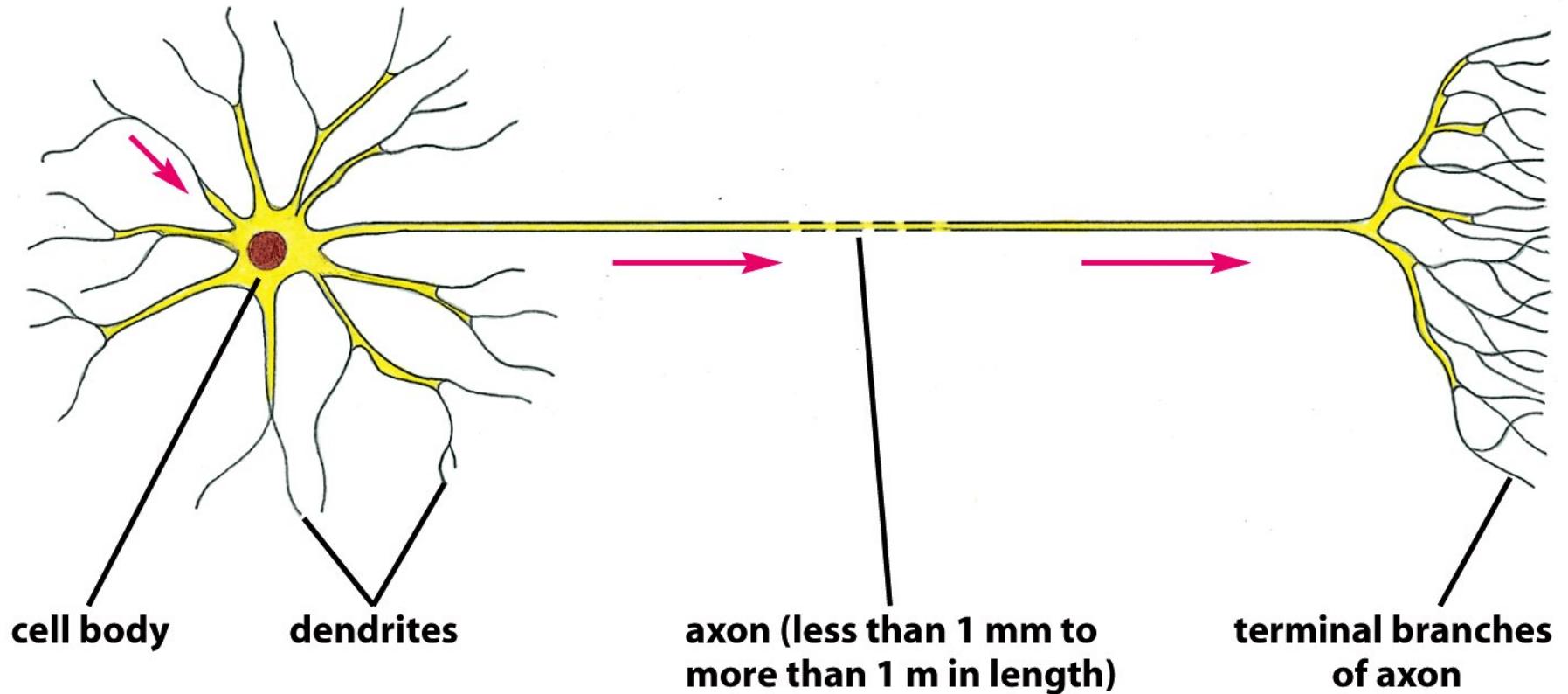
En neuronas, normalmente = -60 o -70 mVolts

Corriente: movimiento de cargas (cationes: +, aniones: -).

Tb por convención: dirección de la corriente sigue la carga positiva neta (movimiento de los cationes)

Si la corriente resulta en una disminución en la diferencia de cargas (cationes pasan hacia aniones), es una **DESPOLARIZACIÓN**. Si la separación de cargas aumenta es una **HIPERPOLARIZACIÓN**.

Potencial de Acción



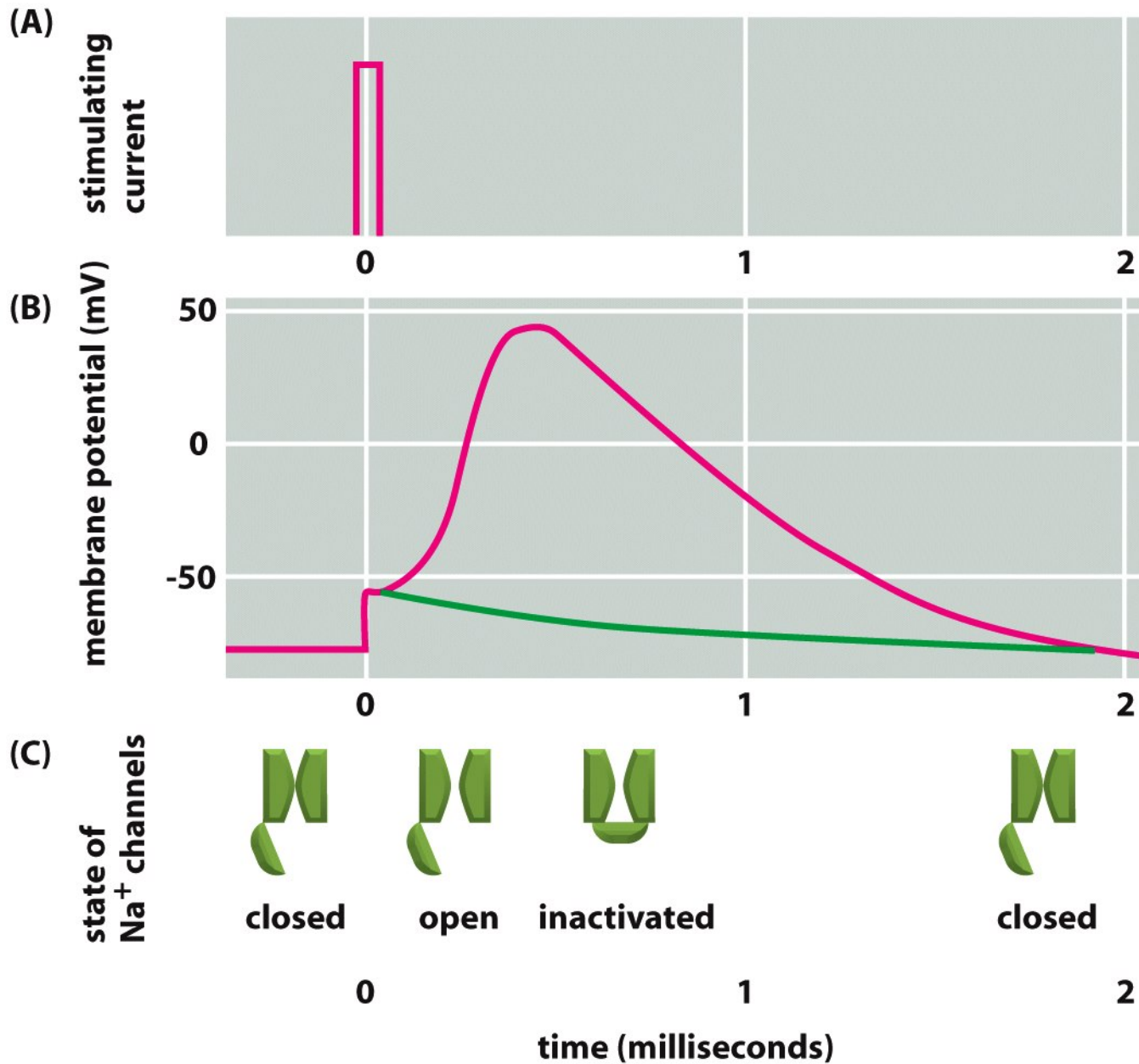
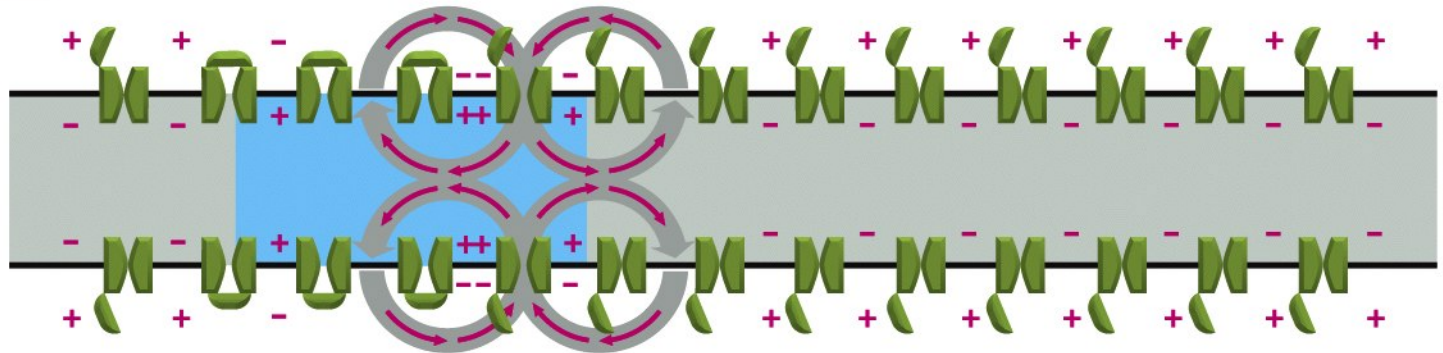


Figure 11-29 Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)

view at $t = 0$

propagation

Na⁺ channels closed inactivated open closed

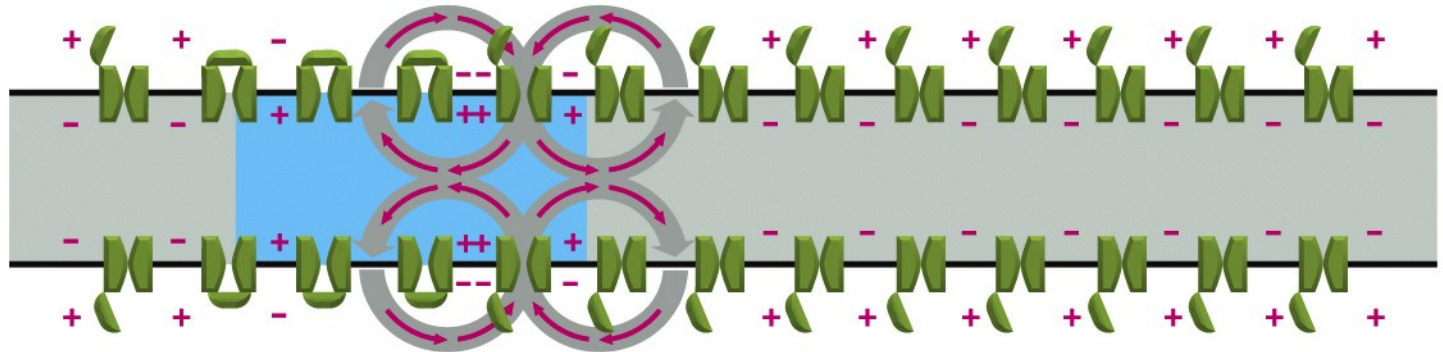


membrane repolarized depolarized resting

view at $t = 0$

propagation

Na⁺ channels closed inactivated open closed

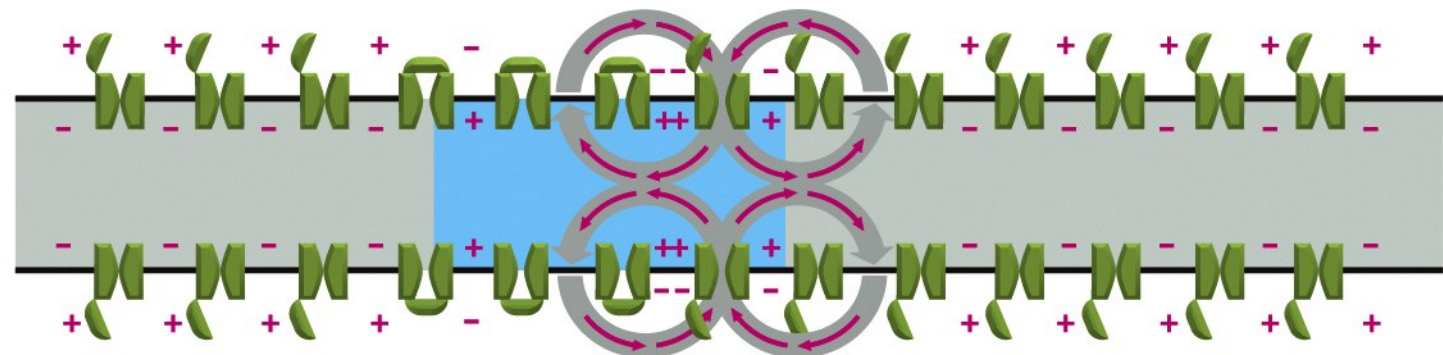


membrane repolarized depolarized resting

view at $t = 1$ millisecond

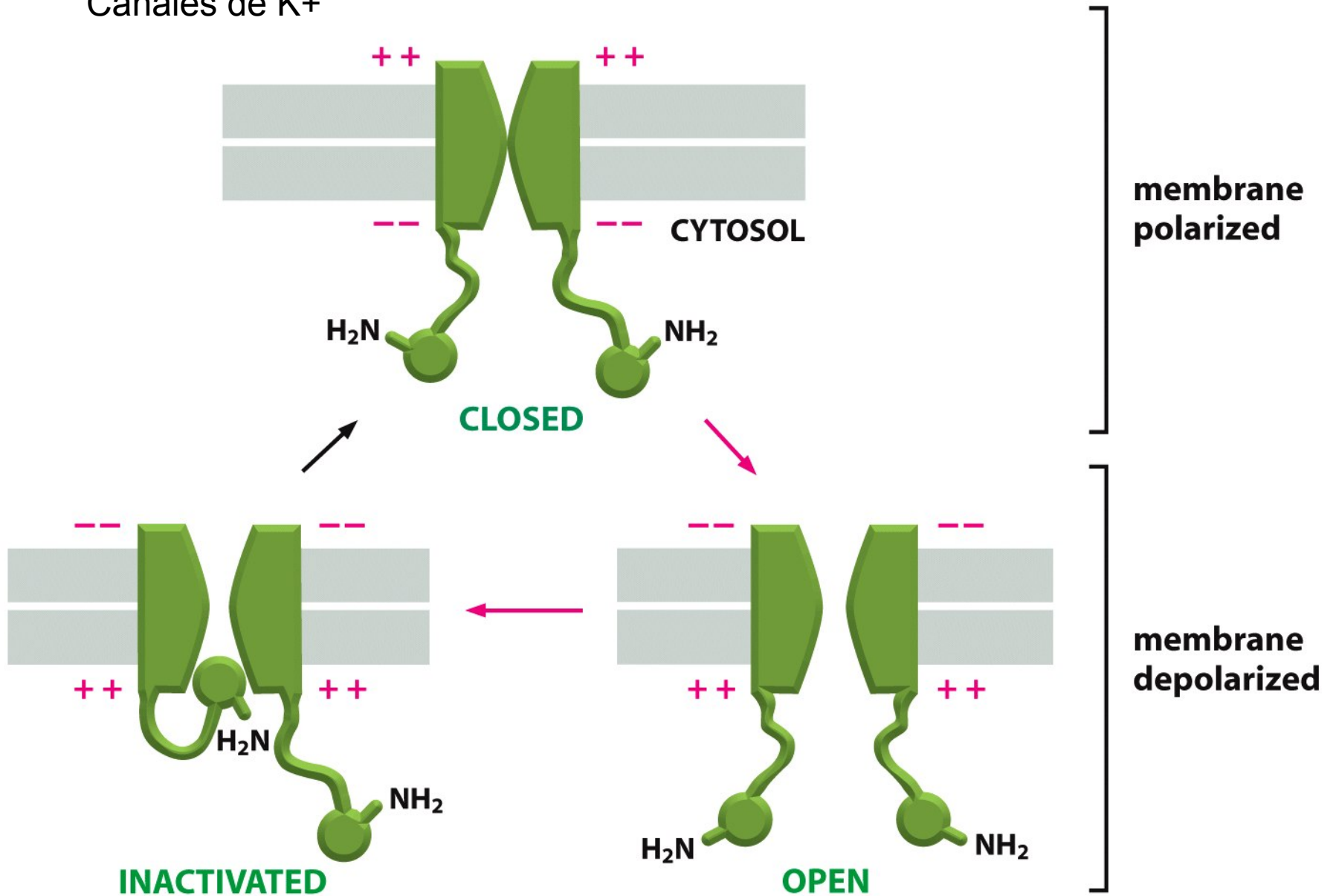
propagation

Na⁺ channels closed inactivated open closed



membrane repolarized depolarized resting

Canales de K⁺

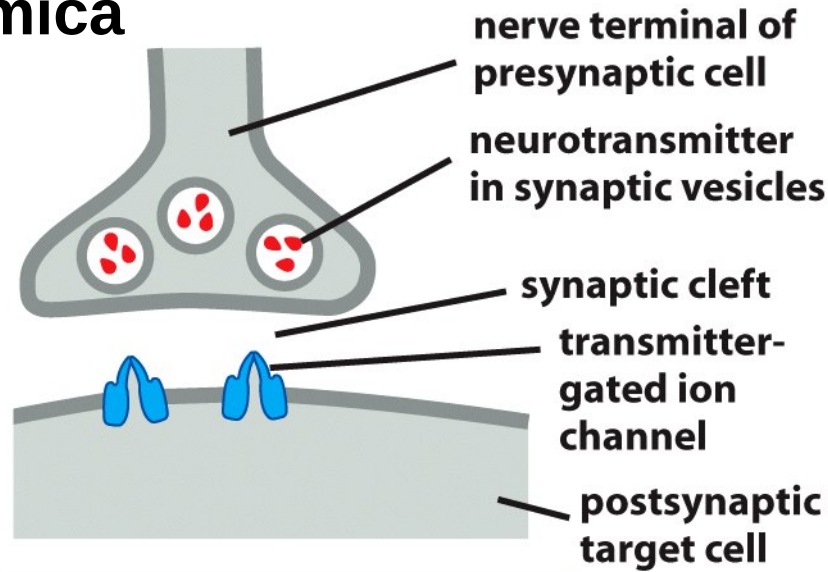


Sinapsis

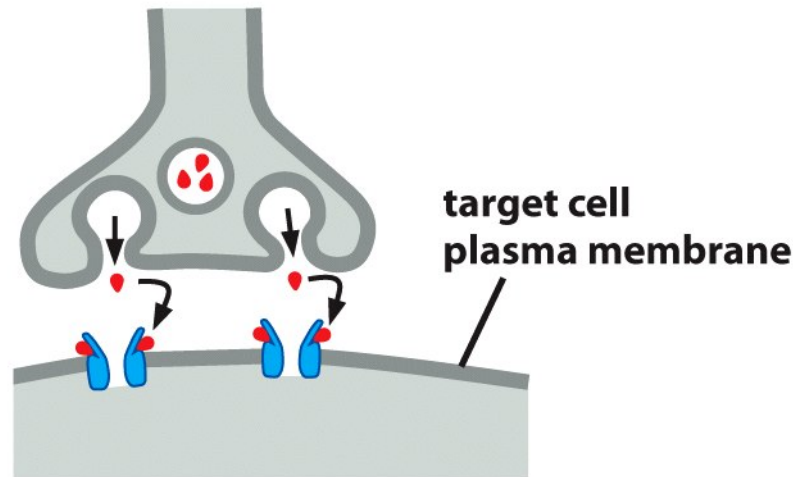
Es el lugar de contacto en el cual se traspasa la señal desde una neurona a otra célula. Puede ser:

- Química: Mediada por la liberación de NT desde el nervio terminal al receptor de una célula efectora.
- Eléctrica: El potencial se traspasa de una neurona a otra. El espacio sináptico es muy pequeño.

Sinapsis química

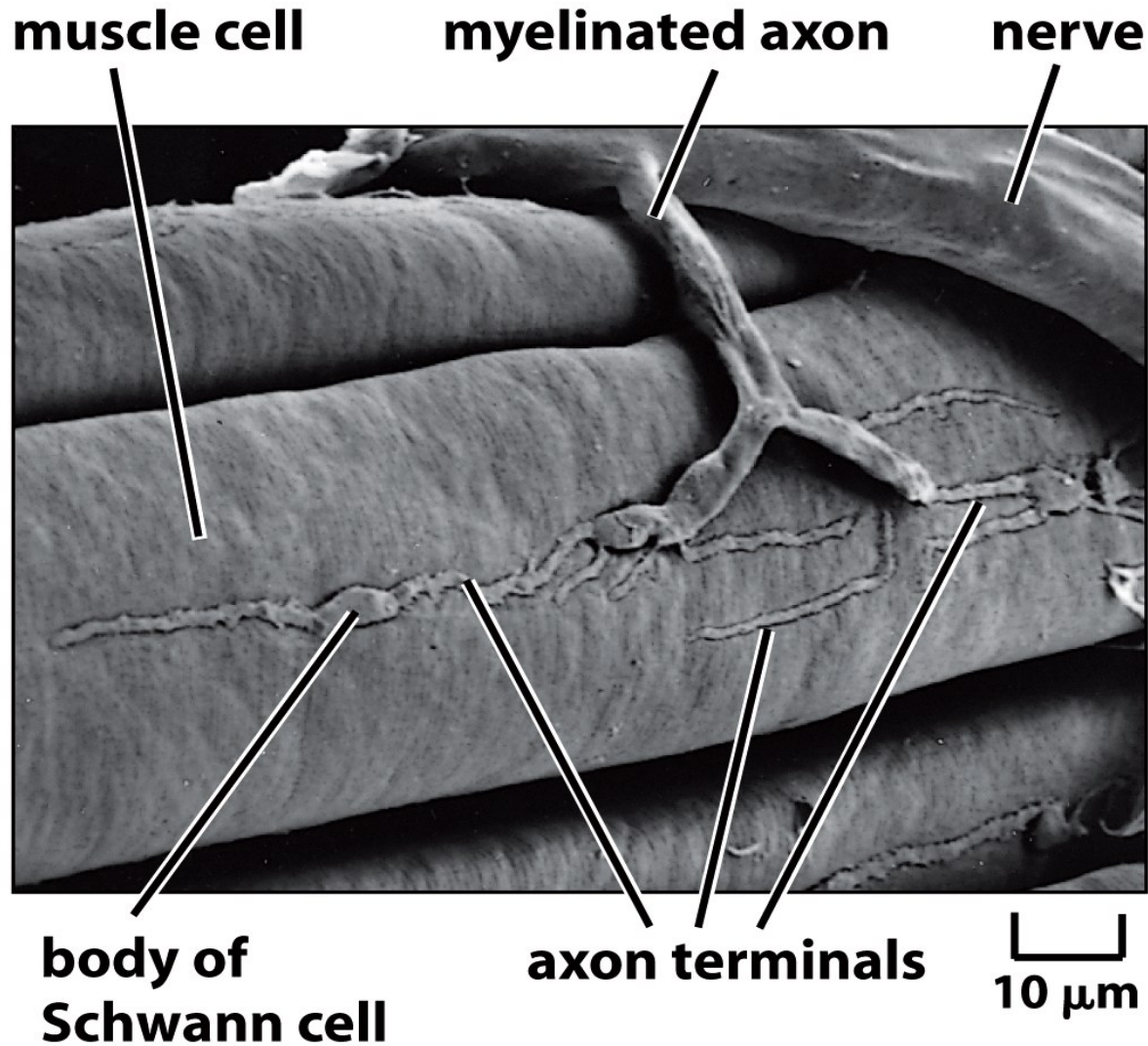


RESTING CHEMICAL SYNAPSE



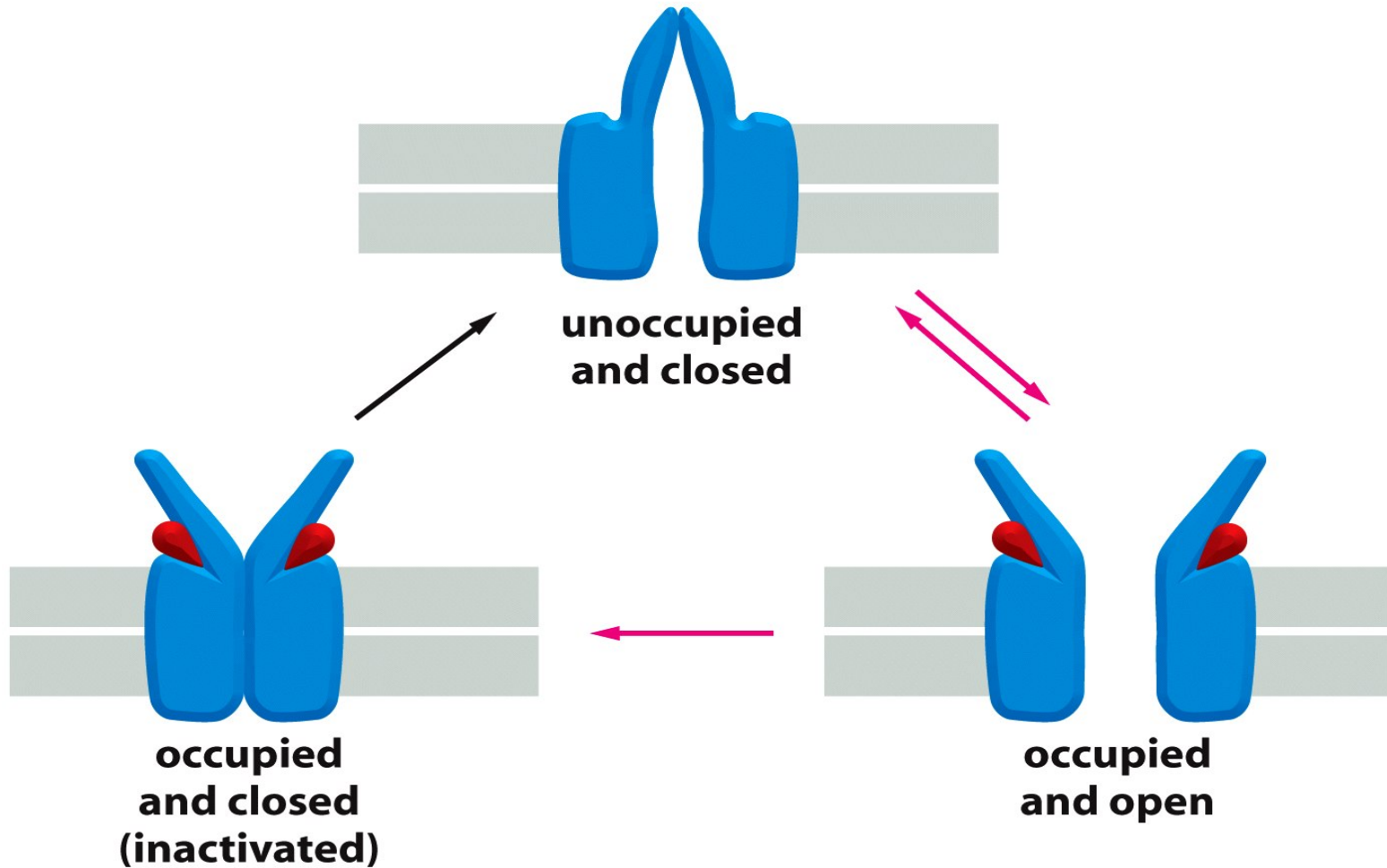
ACTIVE CHEMICAL SYNAPSE

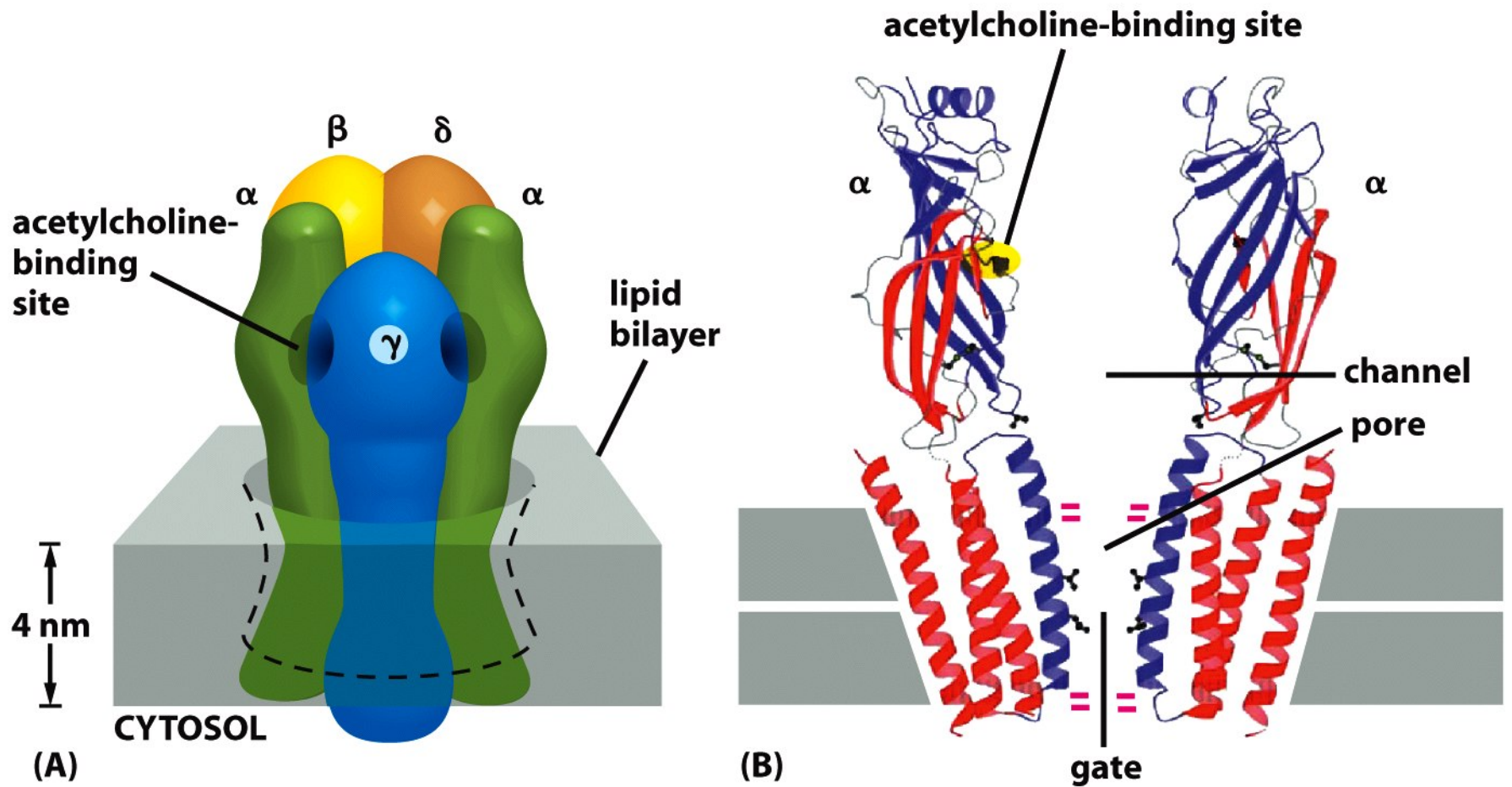
Unión Neuromuscular



Ej: Nt Ach.
Terminal
nerviosa y
músculo
esquelético

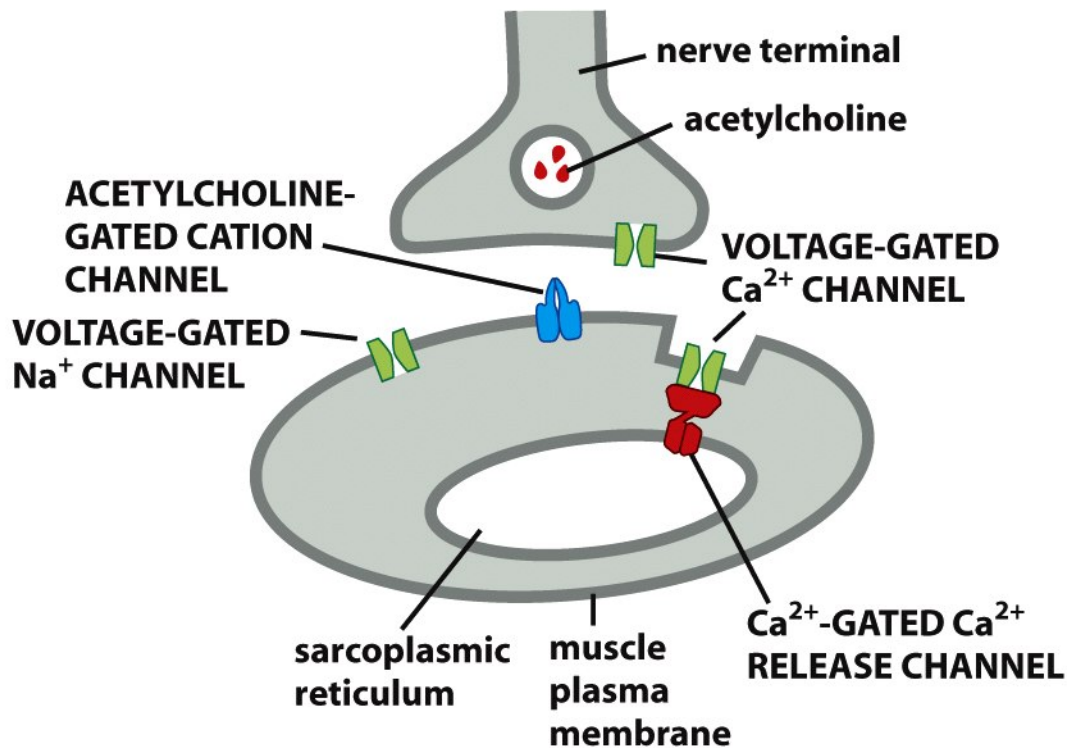
Conformaciones del receptor de Ach





Canales iónicos en la unión Neuromuscular

RESTING NEUROMUSCULAR JUNCTION



ACTIVATED NEUROMUSCULAR JUNCTION

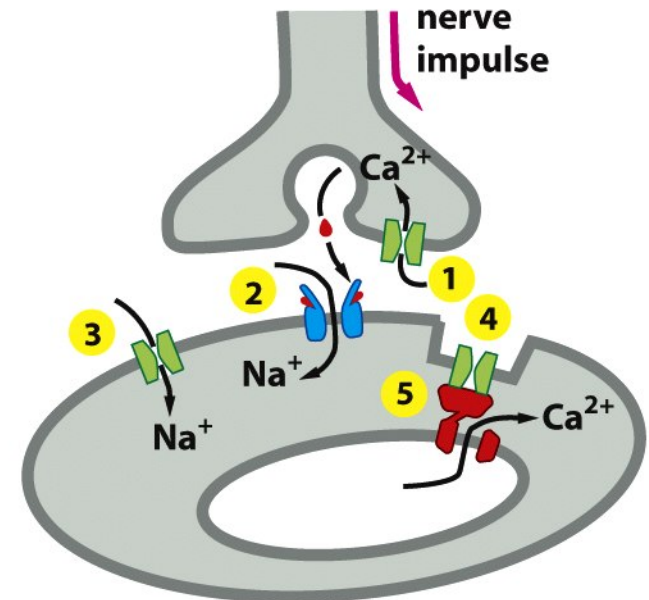


Table 11–2 Some Ion Channel Families

CHANNEL TYPE	REPRESENTATIVE EXAMPLE
Voltage-gated cation channels Transmitter-gated ion channels	voltage-gated Na⁺ channels voltage-gated K⁺ channels (including delayed and early) voltage-gated Ca²⁺ channels acetylcholine-gated cation channels glutamate-gated Ca²⁺ channels serotonin-gated cation channels GABA-gated Cl⁻ channels glycine-gated Cl⁻ channels excitatory inhibitory