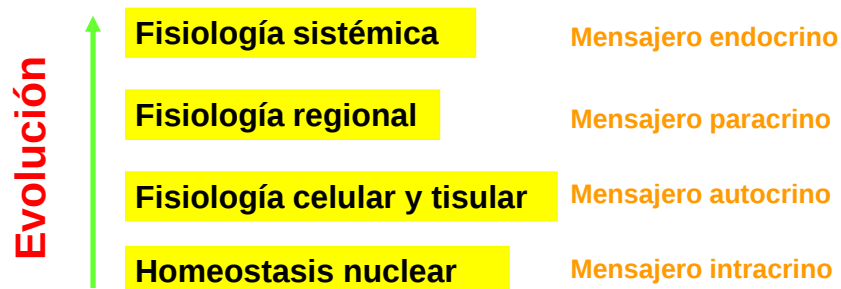


Receptores y Transducción de señales

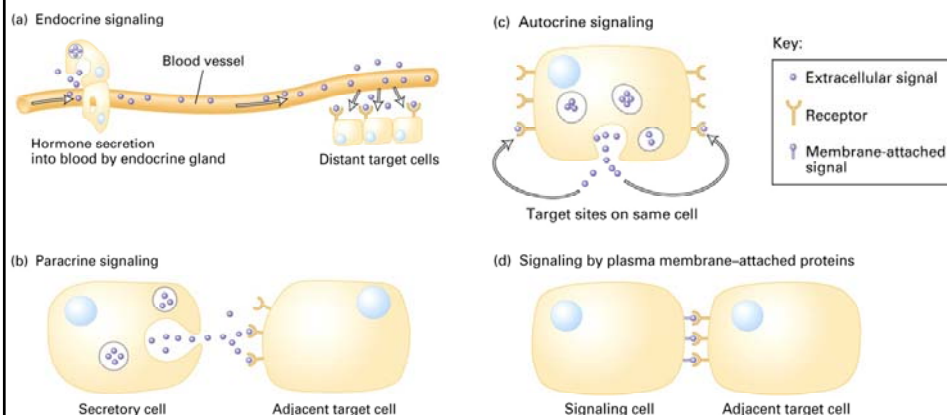
Sistemas y niveles de regulación biológica



La comunicación célula-célula por señales extracelulares involucra seis pasos

- Síntesis de la molécula de señalización por la célula señalizadora
- Liberación de la molécula de señalización por la célula señalizadora
- Transporte de la señal a la célula blanco
- Detección de la señal por un receptor específico
- Remoción de la señal, terminando así la respuesta celular

Las moléculas de señalización funcionan a distintas distancias



TRANSDUCCION DE SEÑALES (Cell Signaling- Signal transduction):

TRANS (al otro lado) - DUCTO (que lleva)

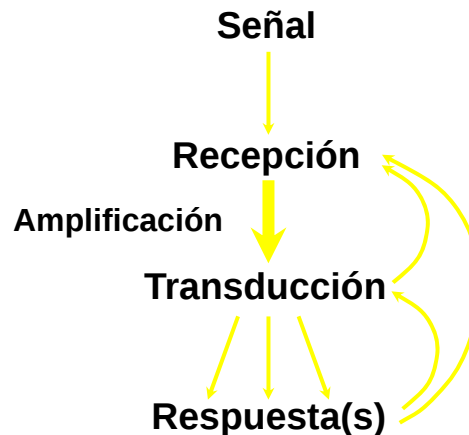
Son los eventos moleculares de transferencia de información vectorial que ocurren dentro de las células o entre ellas y que relacionan los cambios externos con las correspondientes respuestas internas.

Objetivos de la transducción de señales

- Comunicar una señal del mundo exterior al mundo interior de una célula (extraorganismo)
- Comunicar una célula con otra célula (intraorganismo)
- Amplificar y decodificar la señal

Tipos de señales transduccionales

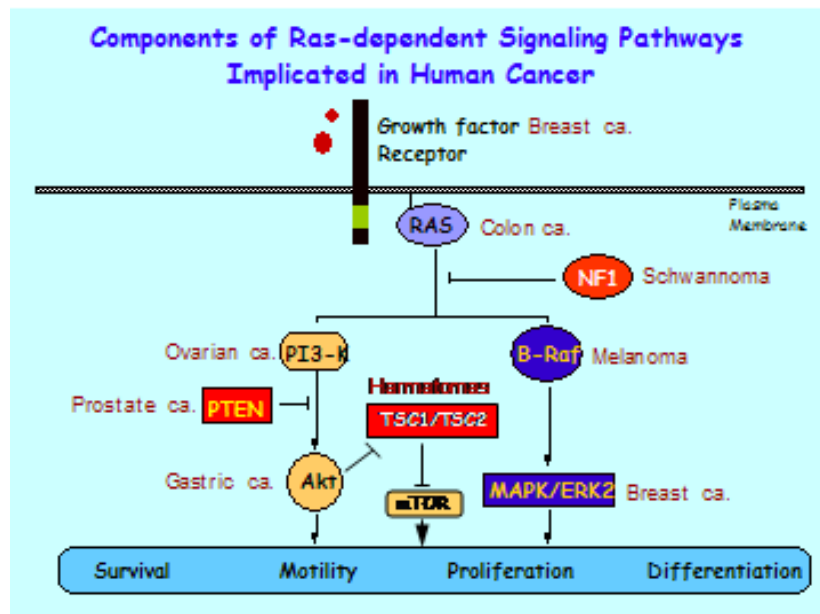
- 1º mensajeros
- 2º mensajeros
- 3º mensajeros



SIGNALOSOMA

- Cada tipo celular expresa un repertorio único de genes que codifican para componentes transduccionales.
- En las etapas finales del desarrollo, las células expresan un fenotipo particular y este proceso de diferenciación celular incluye la expresión de un set distintivo de componentes transduccionales que controla sus funciones particulares.

Un remodelado anormal de los señalosomas origina defectos en la transducción de señales que tiene como consecuencia la génesis de enfermedades.



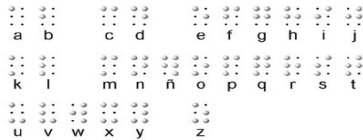
Alfabetos

L'ALPHABET FRANÇAIS



Son agrupación de símbolos con un orden determinado.

Se utiliza en el lenguaje escrito y sirve para comunicarse.



Primeros mensajeros

- Son los caracteres de un alfabeto biológico de comunicación entre células para regular una determinada función o proceso

La comunicación mediante primeros mensajeros

- Es un proceso indispensable en los seres pluricelulares debido a su especialización celular
- Esencial para la regulación de la homeostasis (mantención del medio interno)

Primeros mensajeros

- Hormonales (polipéptidos, esteroides)
- Físicos (radiaciones, presión, etc)
- Metabólicos (glucosa, lípidos, H^+ , etc)
- Proteínas (ECM, receptores de otras células, etc)
- Factores de crecimiento
- Neurotransmisores

Papel de los primeros mensajeros

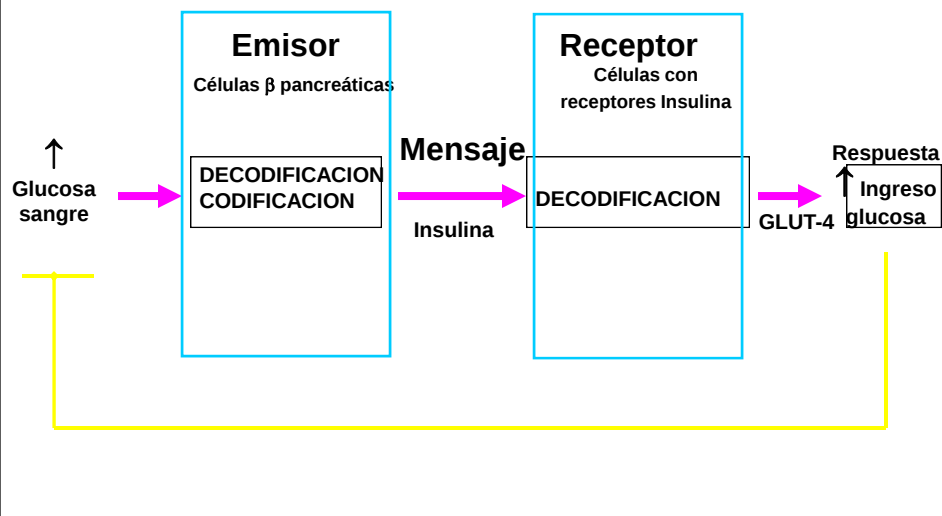
- Regulan el funcionamiento básico y normal de las células
- Metabolismo básico (regulación de las vías bioquímicas)
- Respuesta celular (transcripción génica)
- Proliferación celular (ciclo celular)
- Movimiento celular (matriz extracelular)
- Crecimiento celular (organogénesis)

Homeostasis energética

Moléculas que transportan energía
Entre células (glucosa y ácidos grasos)
Dentro de la célula (ATP, NADH/NADPH)

Regulación de la energía
Catecolaminas: movilización urgente de energía
Glucagón: movilización de energía
Insulina: almacenar energía

Un ejemplo concreto:



**¿Cómo se reconocen y decodifican
estos mensajes?**

Mecanismo de Acción Receptores de Superficie

- Los receptores para las hormonas proteicas, peptídicas, catecolaminas y eicosanoides están localizados en la membrana plasmática.
- La unión del ligando a su receptor inicia una serie de eventos que llevan a la generación de los segundos mensajeros dentro de la célula.

Interacción 1º mensajero-receptor: evento determinante de una respuesta biológica



Nº y tipos de
enlaces químicos

Cantidad de mensaje
(concentración)

Número o densidad
Tipo de receptores

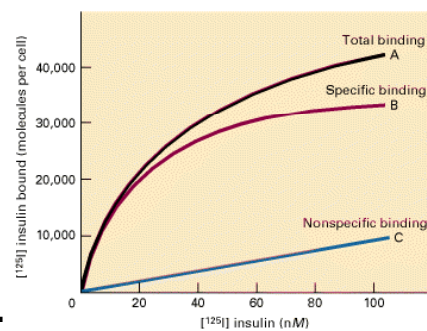
Afinidad
Alta
Baja

Tipos de uniones

Situación real (unión total)



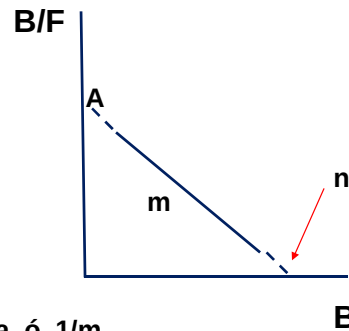
Unión inespecífica: exceso L



Ecuación de Scatchard Linearización de una curva de saturación

$$B/F = A - m B$$

A: intercepto eje Y
Pendiente = $m = K_a$
Kd: constante disociación: $1/K_a$ ó $1/m$
Si $B/F = 0$ n : número de receptores



Transducción de señales

Es un proceso dinámico en la que hay mecanismos de encendido (ON) para que la información fluya río abajo de la vía en respuesta al estímulo externo (flechas verdes) y también aquellos opuestos (mecanismos de apagado o OFF) que permiten desconectar el sistema de transducción una vez que el estímulo externo ha cesado su acción (flechas rojas).

Mecanismos de transferencia de información

Cambio en el estado de actividad de un componente “upstream” lleva a un cambio en la actividad del componente “down-stream”.

- *Cambio es generalmente vectorial*
- *Cambio puede conducir ya sea a activación o inhibición. Esta es una interacción específica. (ej. fosforilación de un blanco puede aumentar o reducir su actividad)*

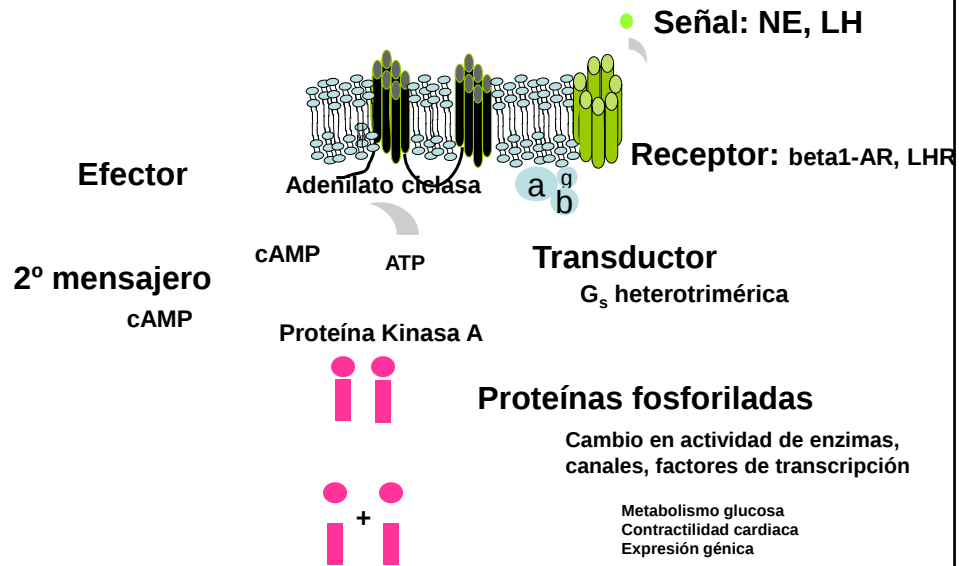
Vías versus redes (“networks”)

Las vías generalmente involucra una cascada de reacciones simples que conducen al flujo de información.

Ejemplos de vías

- 1) *Vías asociadas a proteínas G*
- 2) *Vía RTK–Ras–MAPK*
- 3) *Vía receptor citokina–JAK–Stat*

Vía transduccional lineal



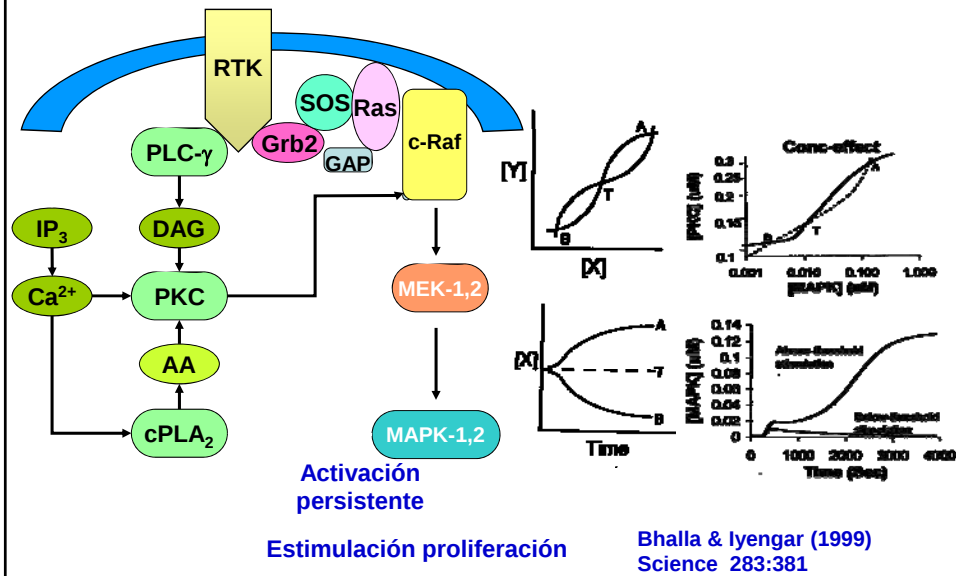
Vías versus Networks

Networks se originan de las interacciones donde un componente de una vía regula la actividad de una segunda vía.

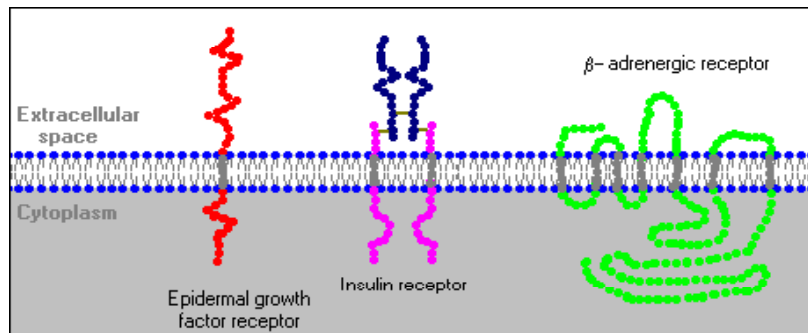
Un ejemplo de un network:

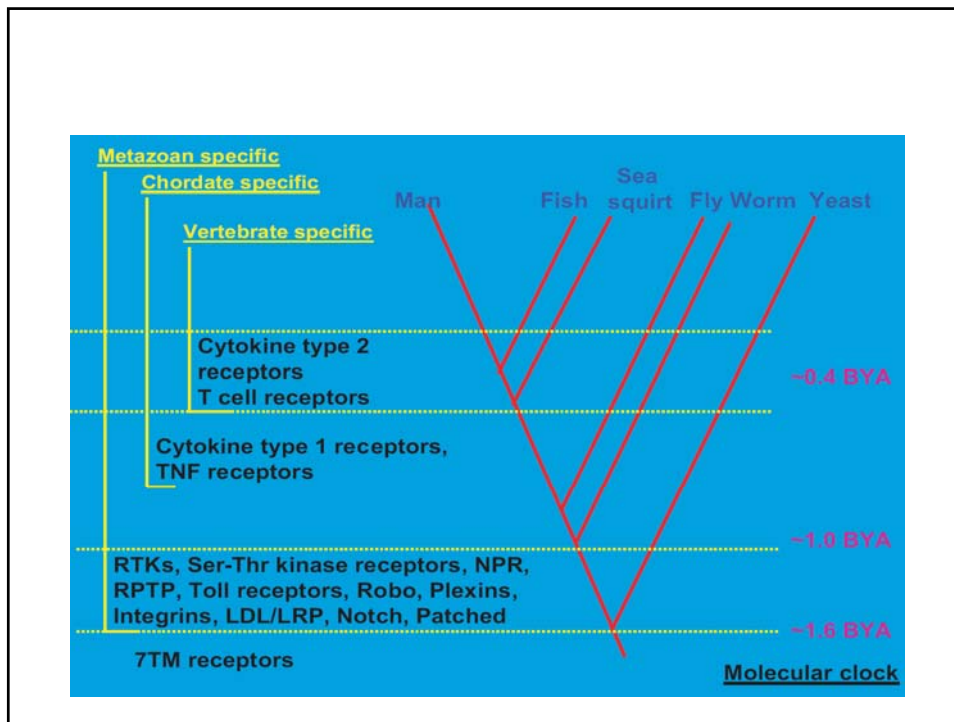
Interacciones entre vías RTK-Ras-MAPK y RTK-PLC-PKC

Consecuencia del networking: un loop de retroalimentación que tiene biestabilidad



Tipos de receptores de membrana





Los 6 criterios para ser un 2º mensajero:

1. Deben imitar la acción biológica del 1º mensajero
2. Son compuestos químicos de masa molecular pequeña que difunden al interior de la célula, transportando información.
3. Sus concentraciones intracelulares se modifican espacial y temporalmente.
4. Son generados enzimáticamente o liberados desde reservorios intracelulares específicos
5. Son efímeros es decir tienen una vida media muy corta pues son rápidamente degradados por sistemas enzimáticos o almacenados en reservorios intracelulares específicos.
6. Son reconocidos por dominios específicos en efectores proteicos, regulando actividad biológica de enzimas, canales, transportadores, factores de transcripción, etc.

Clasificación de 2º mensajeros

1. Mensajeros hidrofílicos

- Son solubles en agua
- Residen en el citosol
- Interaccionan con sus efectores en este compartimento
- Ejemplos: cAMP, cGMP, IP3 y calcio

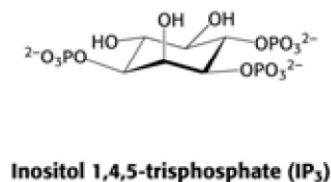
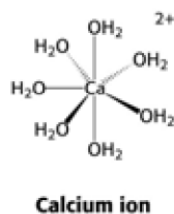
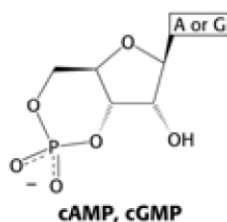
2. Mensajeros hidrofóbicos

- Se encuentran o generan en membranas biológicas (plasmática, núcleo, etc)
- Difunden en la membrana para acceder a sus proteínas efectoras de membrana y regulan su actividad.
- Ejemplos: diacilglicerol, PIP2, PIP3

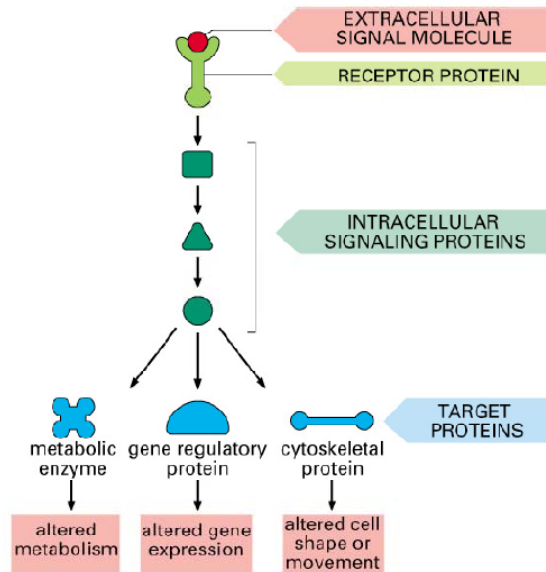
3. Mensajeros gaseosos

- NO y CO

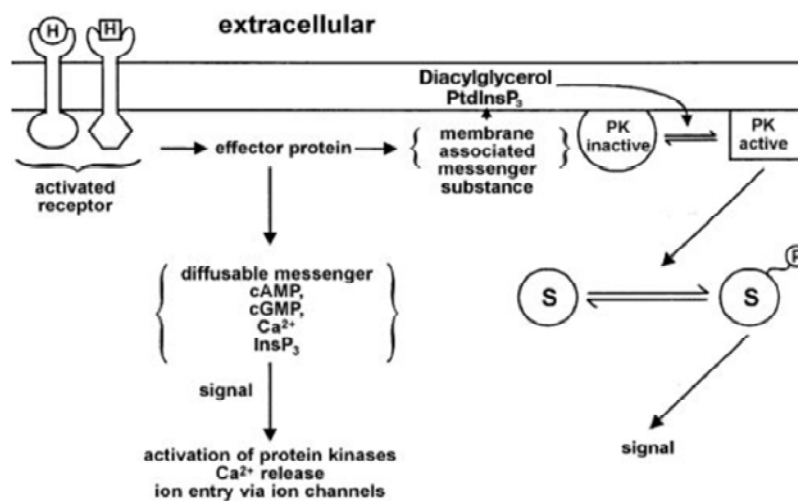
2º mensajeros



Los efectores de los 2ºM son diversos



¿Cómo actúan estos 2ºM hidrofóbicos o hidrofílicos?



G-Protein Coupled Receptor (GPCR)

Receptores acoplados a proteína G

Sistema receptor de membrana

Receptor - Transductor - Amplificador



**Reconoce señal
externa**

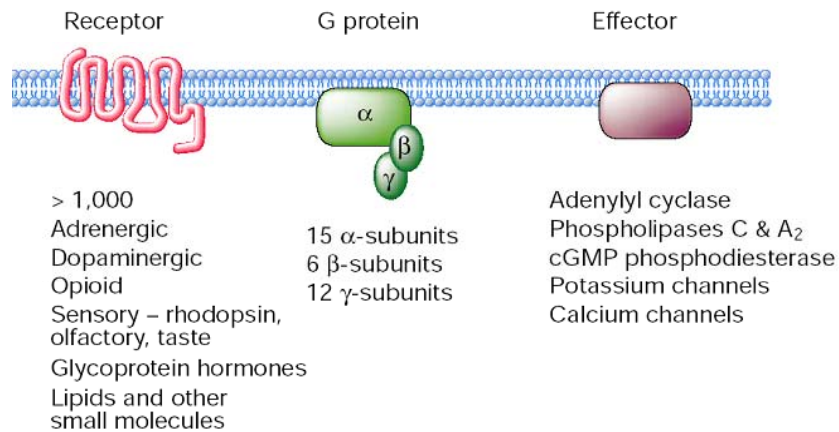


Decodifica señal



**Genera 2º mensajero
Multiplica señal**

Receptores de membrana acoplados a proteína G (GPCR)



GPCRs

Son proteínas integrales de membrana que tienen:

7 dominios hidrofóbicos = 7 hélices transmembrana

Funciones: reconocer señales externas y transducir desde afuera hacia adentro

Activan proteínas G heterotriméricas, las que activan o inhiben un efector: ej. adenilil ciclasa, fosfolipasas o canales iónicos

GPCRs

Son el blanco del 50% de los actuales fármacos.

Regulan virtualmente todos los procesos fisiológicos conocidos en los mamíferos.

Son la 4º superfamilia en el genoma humano con más de 1.000 genes.

Son activados por hormonas, quimioquinas, neurotransmisores, iones, odorantes, palatantes, fotones de luz.

Modificaciones post-transduccionales

- **Glicosilación**

Contribuye a estabilidad, afinidad por ligando y transducción.

- **Palmitoilación**

Forma 4º loop intracelular

Modula internalización, desensibilización

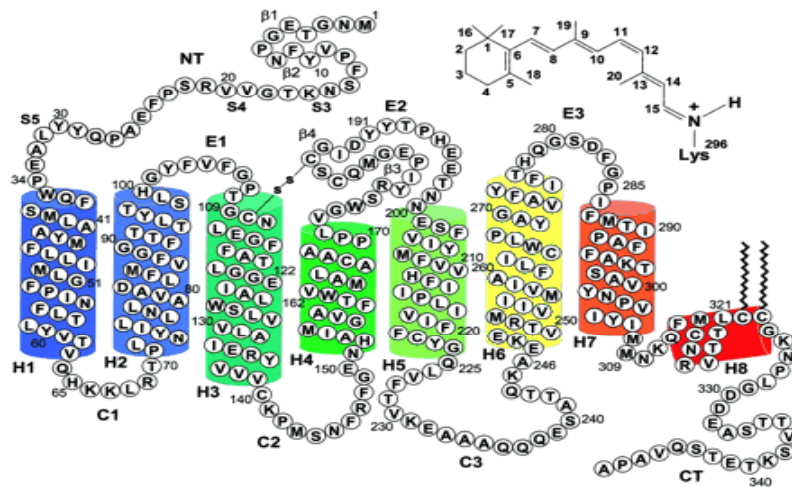
Contribuye a acoplamiento de ERK a algunos receptores

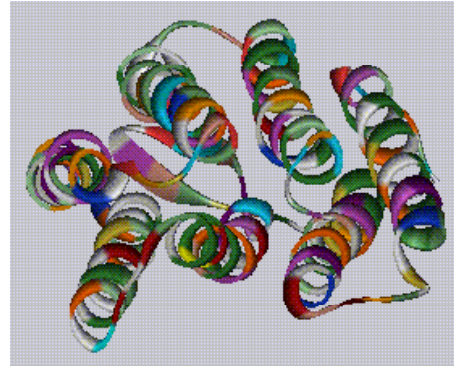
- **Fosforilación**

Receptores de membrana de 7 hélices más importantes

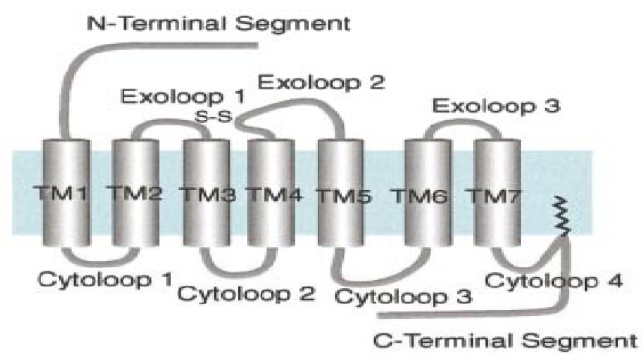
Receptor	β_1	β_2	β_3	$\alpha_{1A/B/D}/AT_1/ET$	α_2	M_2
Primary G protein	G_s	G_i/G_o	G_i/G_o	G_q/G_{11}	G_i	G_i
Tissue distribution	Heart	Heart, lung, vessels, kidney	Adipose, heart	Heart, vessels, smooth muscle	Coronary vessels, CNS, pancreas, platelets	Heart
Primary effector in heart tissue	AC, L-type Ca^{2+} channel	AC, L-type Ca^{2+} channel	AC	PLC- β	AC	AC, K^+ channels
Signals	$\uparrow cAMP/PKA$	$\uparrow cAMP/PKA$, MAPK	$\uparrow cAMP/PKA$	$\uparrow DAG/InsP_3$, PKC, MAPK	$\downarrow cAMP/PKA$	$\downarrow cAMP/PKA$, $\uparrow PI(3)K$
Endogenous agonist	NA, A	NA, A	NA, A	NA, A, angiotensin II, endothelin	NA, A	ACh

Estructura de los GPCRs: 7 HELICES

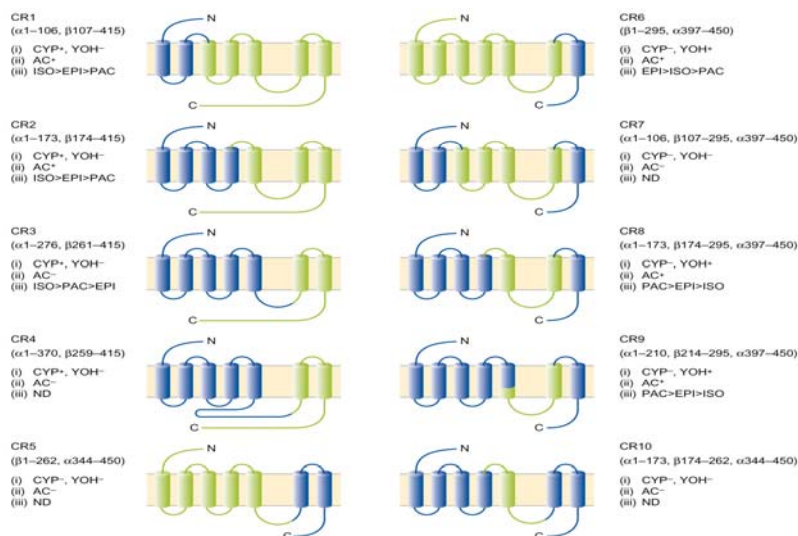




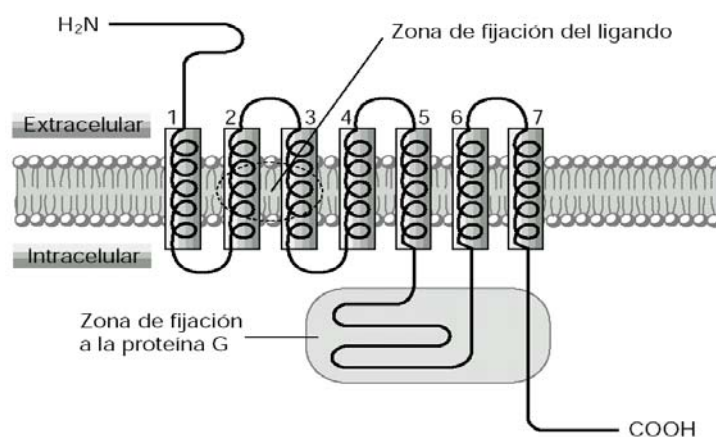
Nomenclatura en la estructura del GPCRs



CR: chimeric receptors

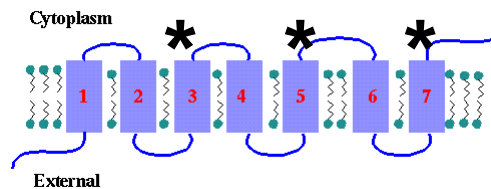


Principales dominios funcionales en la estructura del GPCRs



GPCRs

Sitios para acoplamiento y activación de proteína G están principalmente en el 3º loop intracelular, pero también en el 2º loop y dominio COOH-terminal



Promiscuidad en acoplamiento a proteína G

Transición de estado inactivo a uno activo: reorganización de las hélices TM3 y TM6

Características estructurales generales

- Un segmento amino terminal extracelular (7-595 aa)
- Núcleo del receptor : 7 segmentos de transmembrana (20-27 aa)
- 3 loops extracelulares (5-230 aa)
- 3 loops intracelulares (5-230 aa)
- Segmento COOH terminal intracelular (12-359 aa)
- 4º loop intracelular es palmitoilado en Cys.
- Existe una pequeña correlación entre el tamaño del segmento N terminal y el tamaño del ligando
- Segmento amino terminal (glicosilación y unión del ligando)
- Segmento carboxilo terminal (palmitoilación y fosforilación, permitiendo la desensibilización e internalización del receptor)

Los TM varían en longitud y pueden extender más allá de la bicapa lipídica

Los extremos son irregulares y dinámicos

TMs 1, 4 y 7 son más hidrofóbicos que TMs 2,3,5 y 6, conteniendo residuos aminoacídicos neutros y/o iónicos

TMs 1,4 y 7 tienen sólo un residuo hidrofílico (Ser o Asn)

Residuos de prolina ayudan a torcer el núcleo de la hélice en 26° y modificar la estructura global de la proteína.

Algunos TMs están inclinadas en la membrana

TMs 3,5 y 6 protruyen más que los otros sobre la membrana hacia el extracelular

TMs a menudo contienen residuos de Cys y algunos están formando puentes GSSG.