



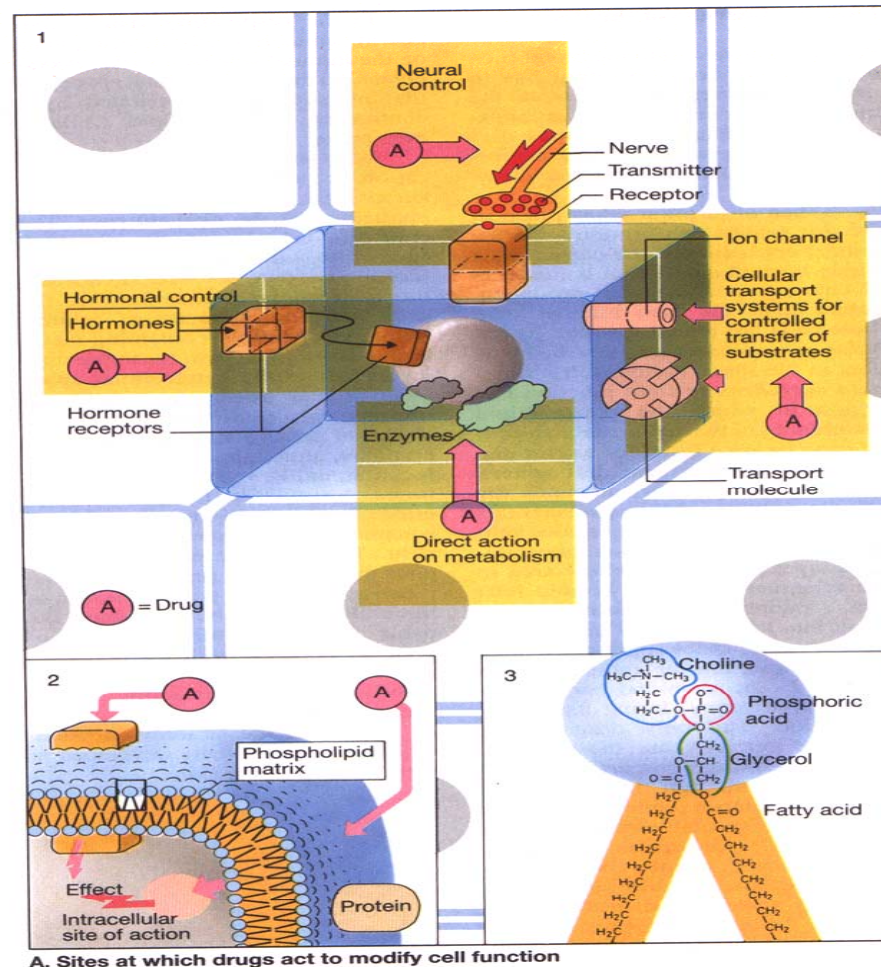
Facultad de Cs. Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

Mecanismos de Transducción y Amplificación de Señales

Dra. Jenny Fiedler

Blancos potenciales para la acción de Drogas

- Proteínas Transportadoras
- Canales iónicos
- Enzimas
- ADN
- Receptores





Investigación Farmacológica

- Relación:

- concentración del fármaco vs respuesta biológica

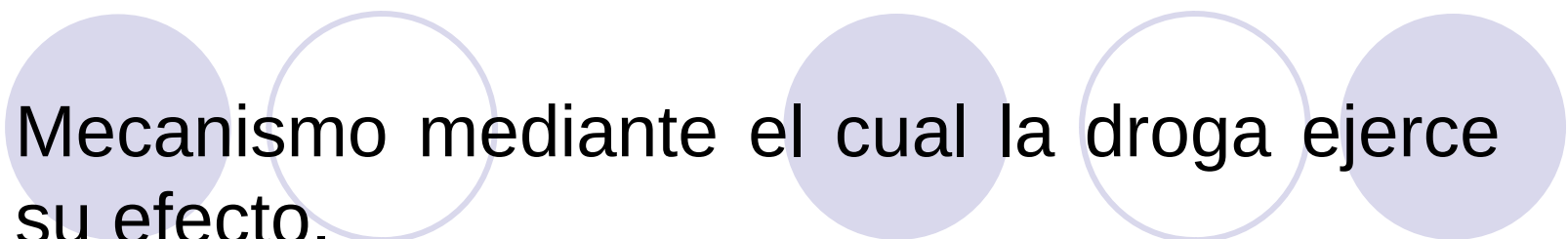
- Acción droga en el tiempo

- Factores que afectan:

- absorción, distribución, unión a proteínas, metabolismo y eliminación de los compuestos químicos

- Relación:

- estructura de la molécula vs la potencia para evocar o suprimir una actividad

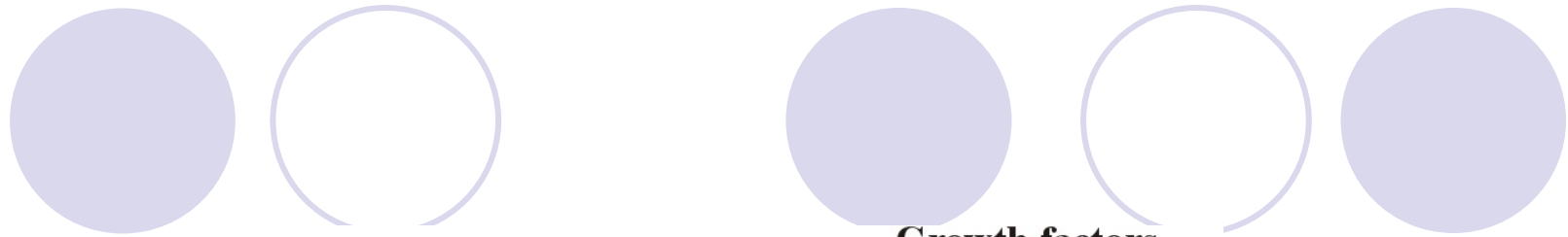


➤ Mecanismo mediante el cual la droga ejerce su efecto.

➤ Efecto de una droga sobre otra

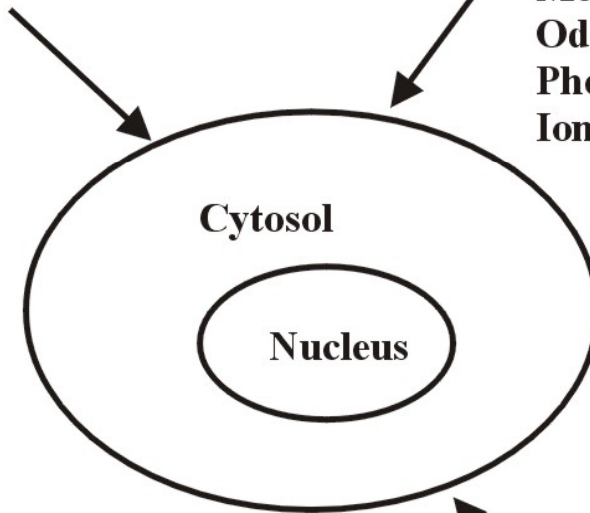
➤ Cambios biológicos que aparecen por el uso repetido de fármacos:

➤ tolerancia, adicción, reacciones adversas, alteraciones en el metabolismo etc

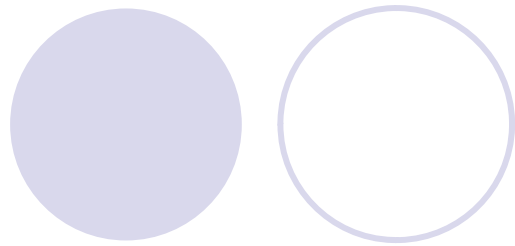


Pharmacological agents
Chemicals
Heavy metals

Growth factors
Hormones
Neurotransmitters
Morphogens
Odors
Pheromones
Ions



Light
Temperature
Pressure
Radiation

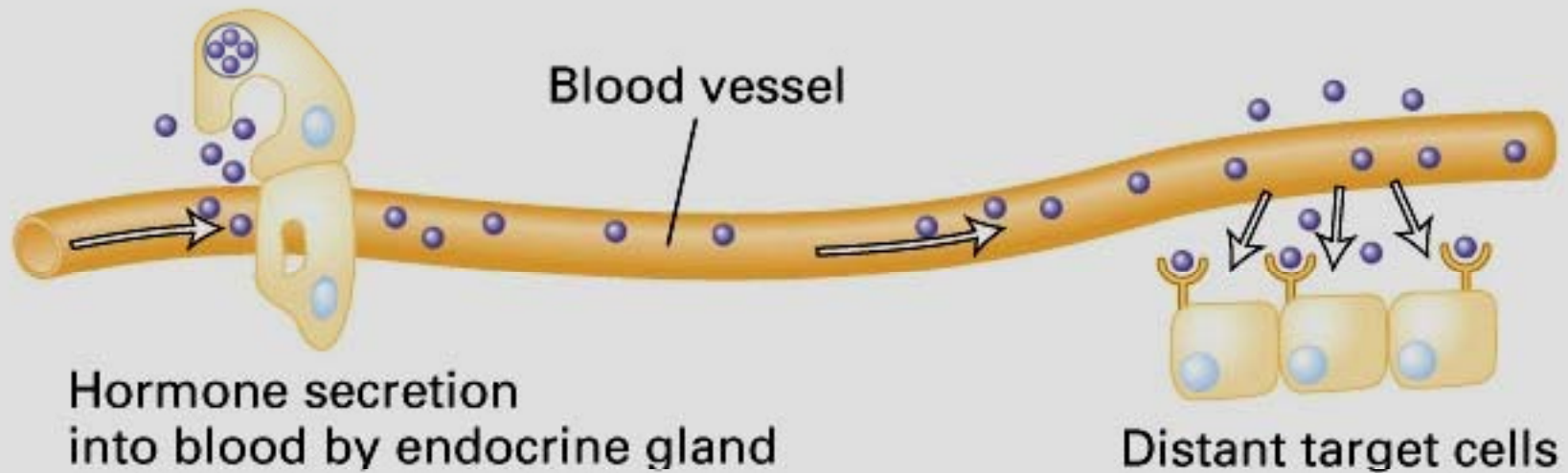


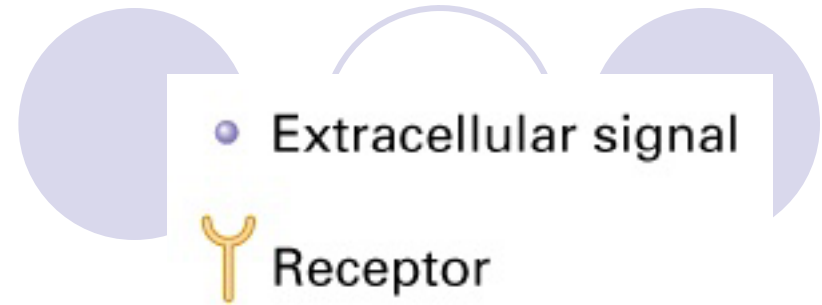
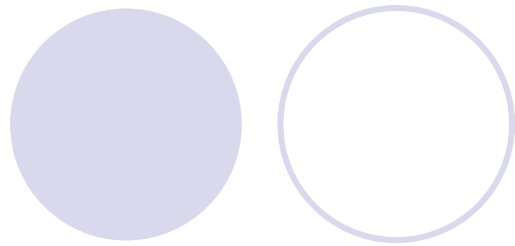
• Extracellular signal



Receptor

(a) Endocrine signaling

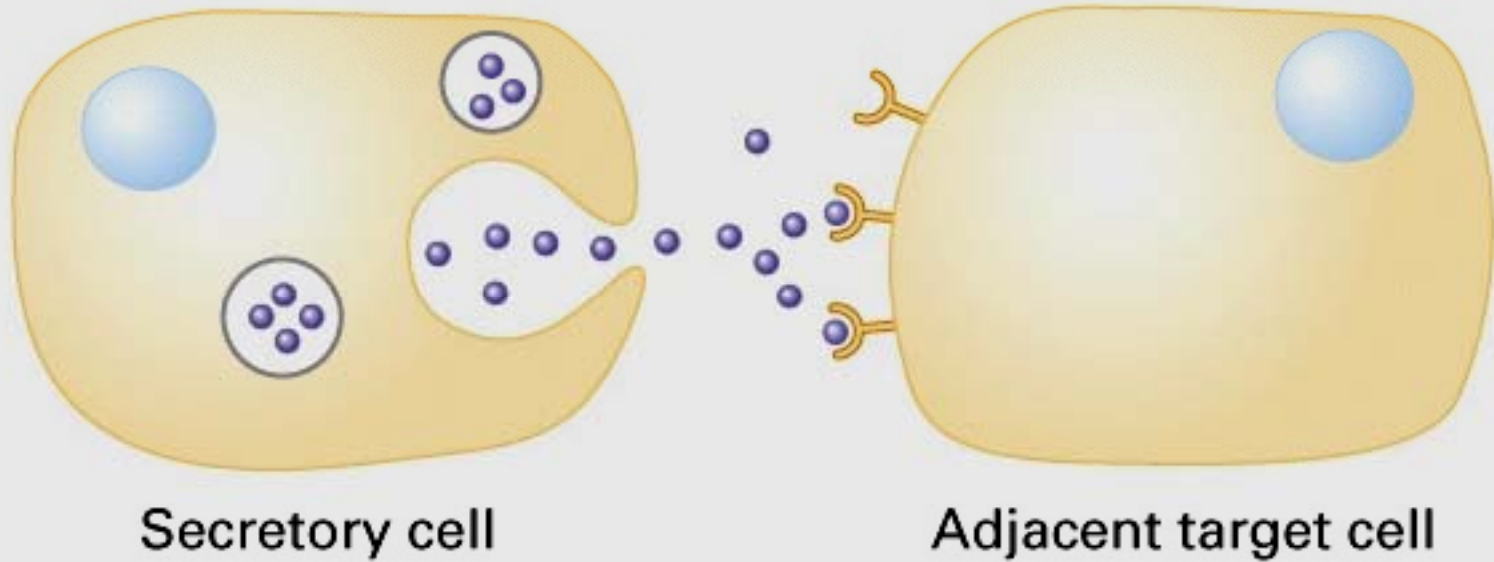




• Extracellular signal

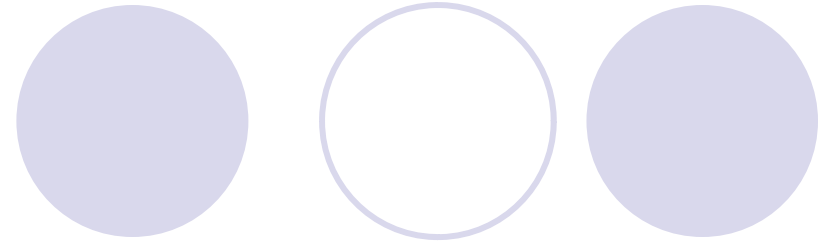
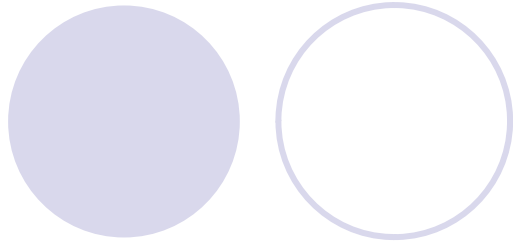
Y Receptor

(b) Paracrine signaling

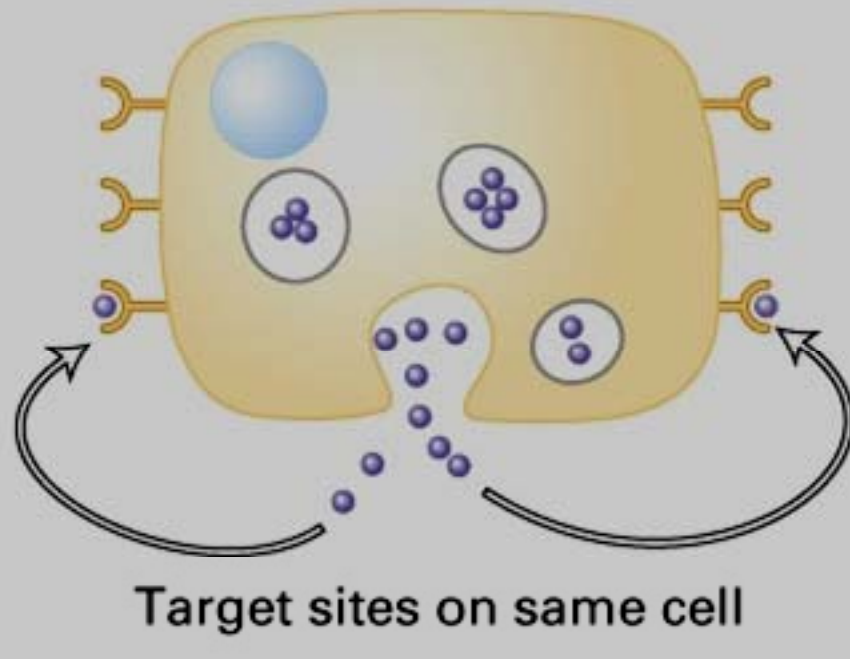


Secretory cell

Adjacent target cell

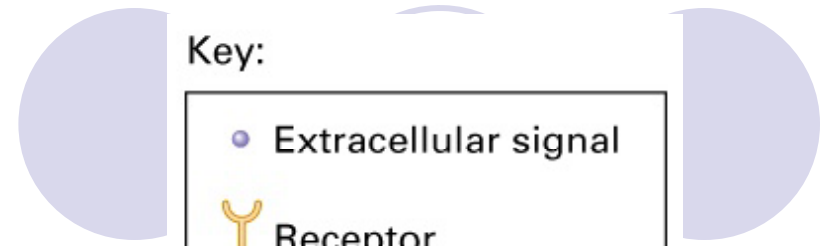
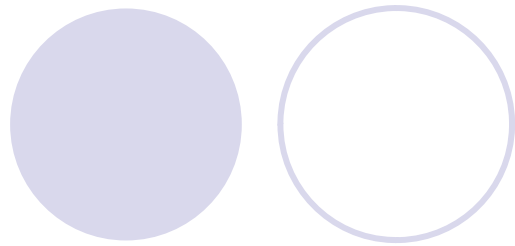


(c) Autocrine signaling



• Extracellular signal

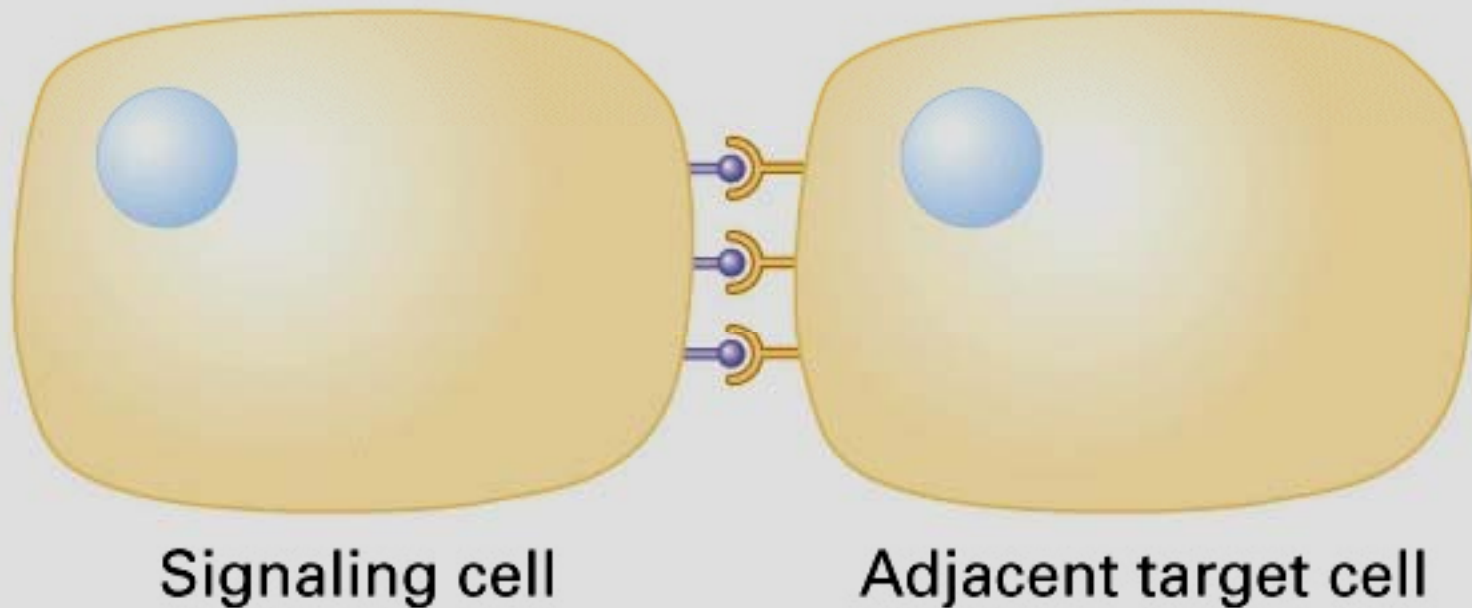
Y Receptor

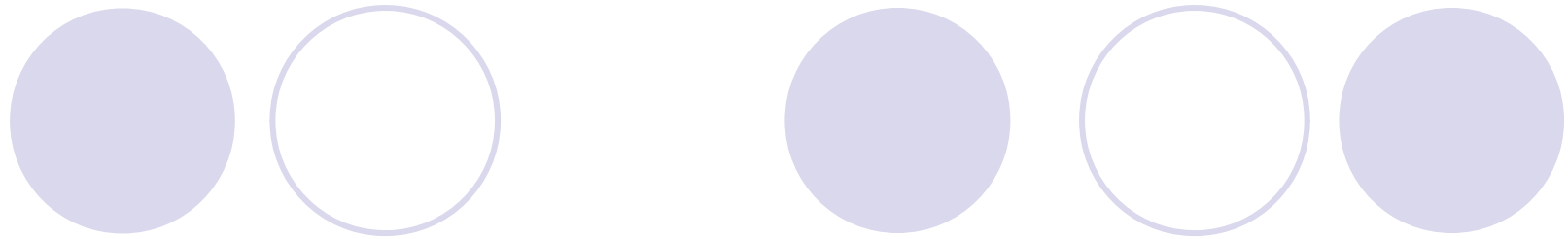


Key:

- Extracellular signal
- Y Receptor
- Membrane-attached signal

(d) Signaling by plasma membrane-attached proteins





LIGANDO molécula de señalización
(hormona, ión, neurotransmisores, drogas).

El ligando encaja en el **RECEPTOR**
produciendo un cambio

Características de la interacción ligando-receptor

Enlaces químicos: iónicos, hidrógeno, hidrofóbicos, Van der Waals, y covalentes.

Saturable

Competitivo

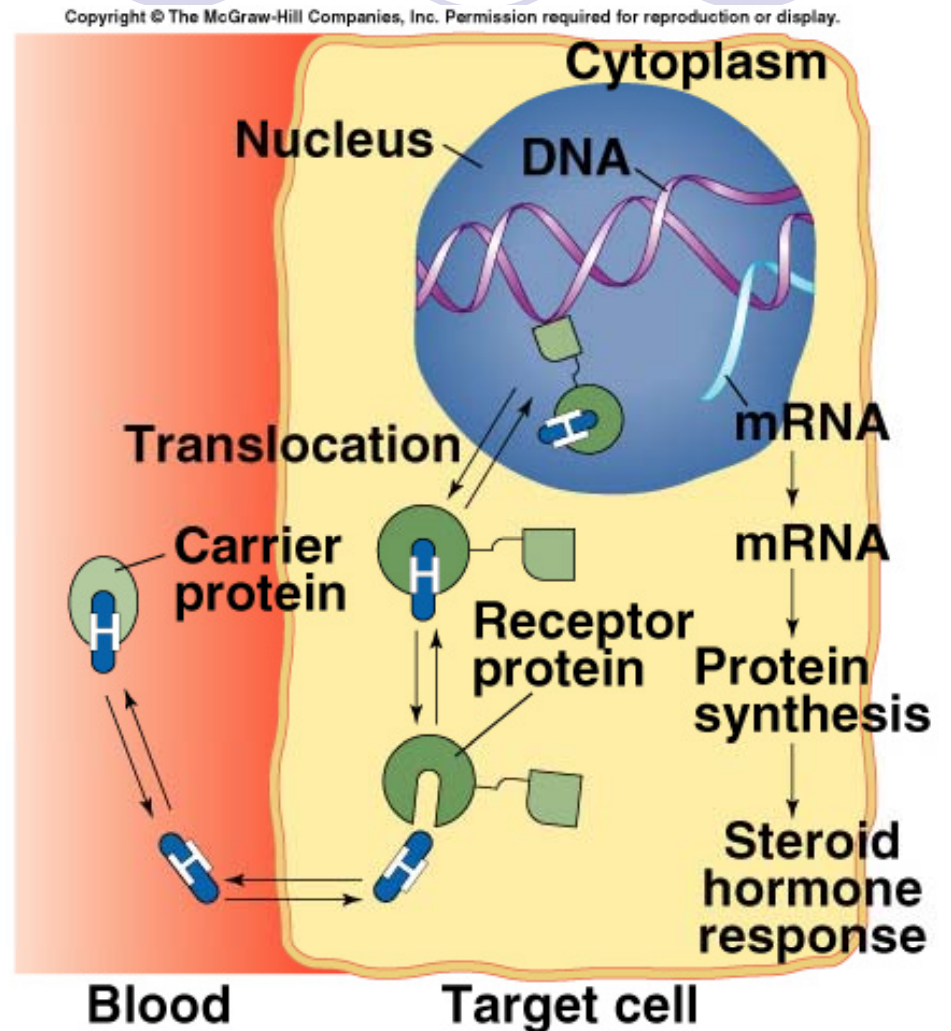
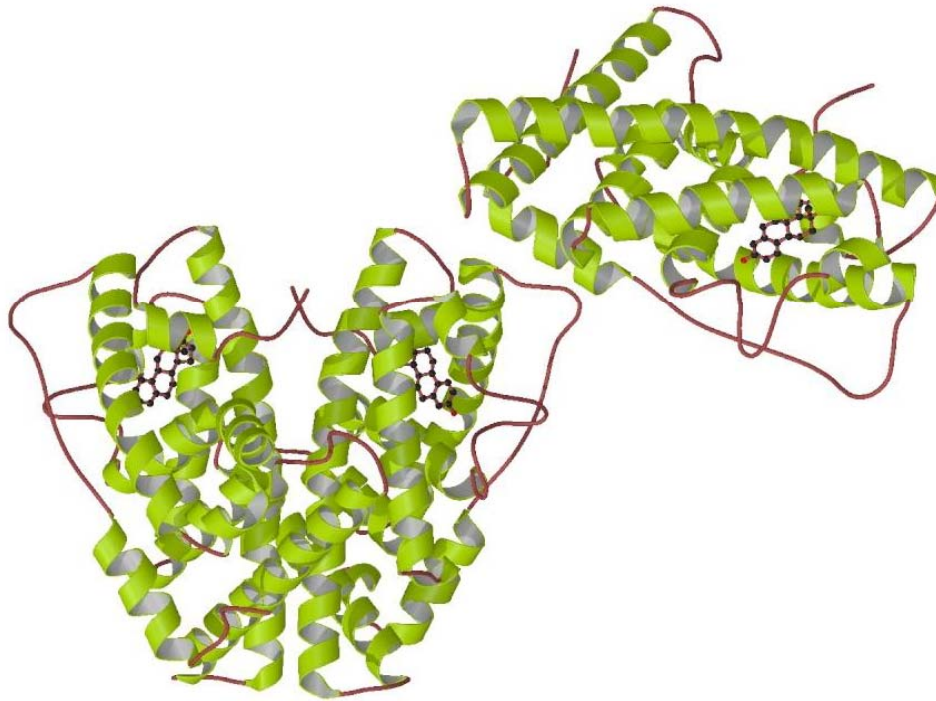
Específico y Selectivo

Relación entre la estructura-actividad

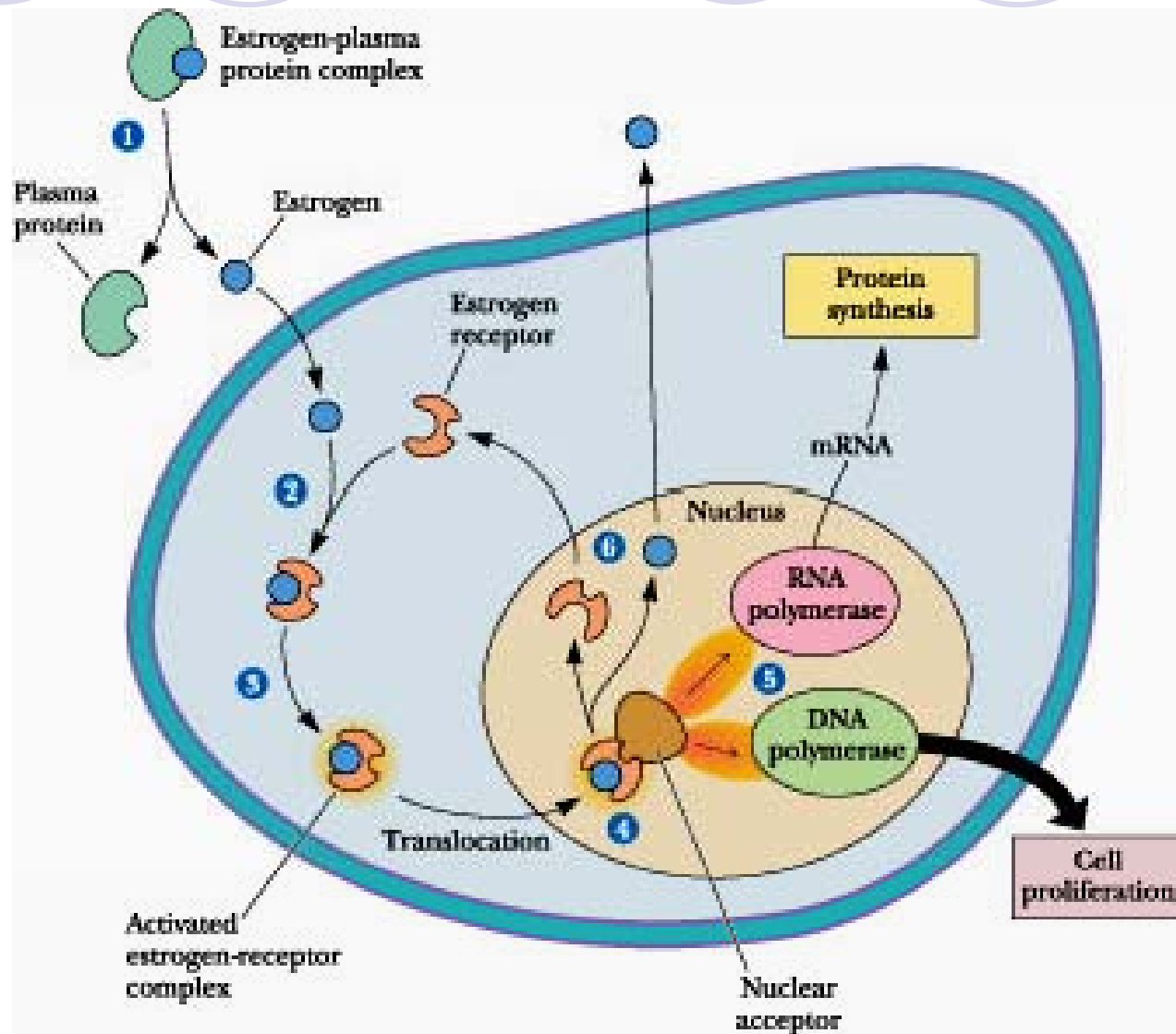
Mecanismo de transducción de la interacción
ligando-receptor hacia el interior de la célula

Receptores de hormonas esteroidales

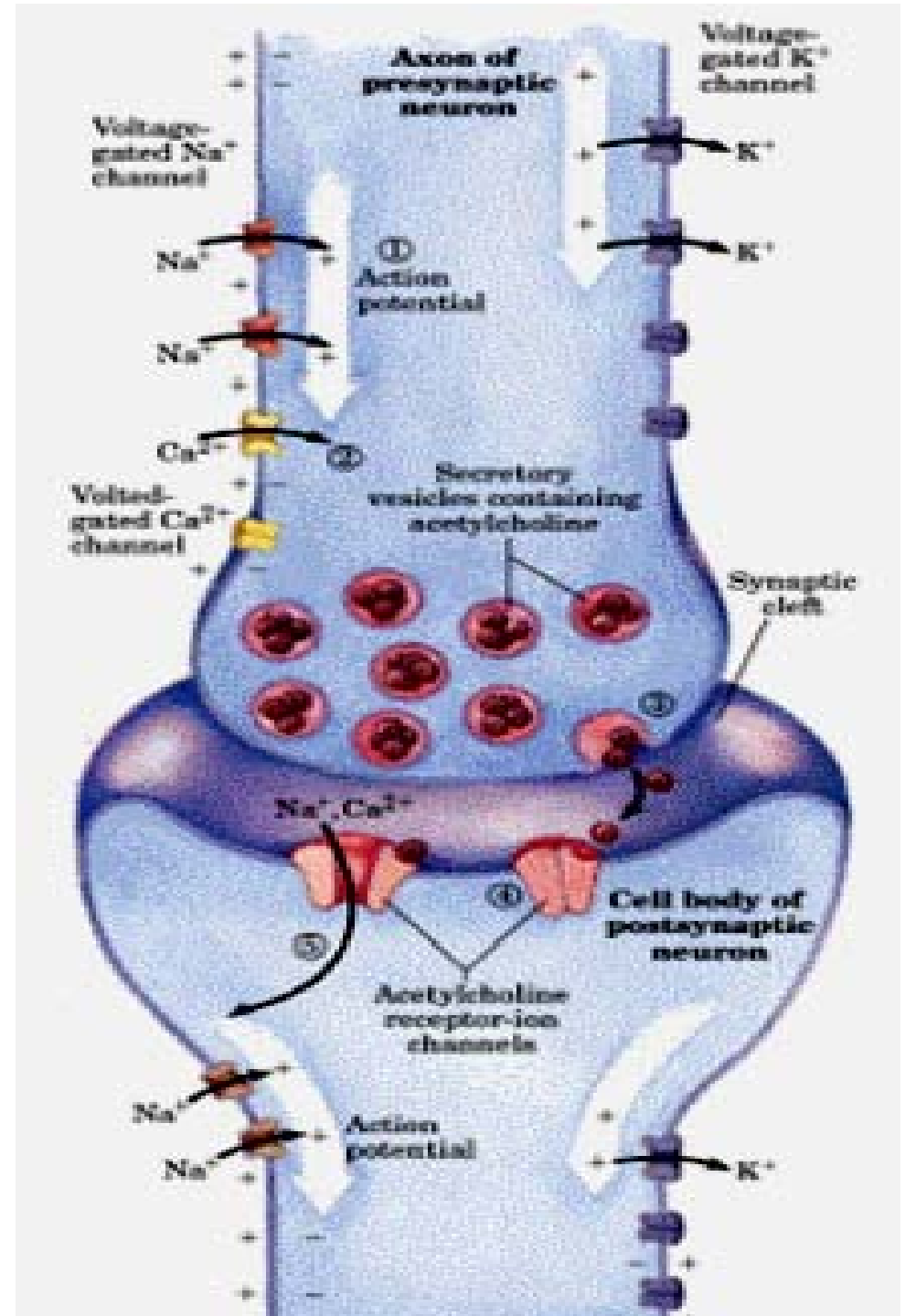
- Receptores citosólicos (hormonas sexuales)



Mecanismo de acción



Comunicación mediada por neurotransmisores



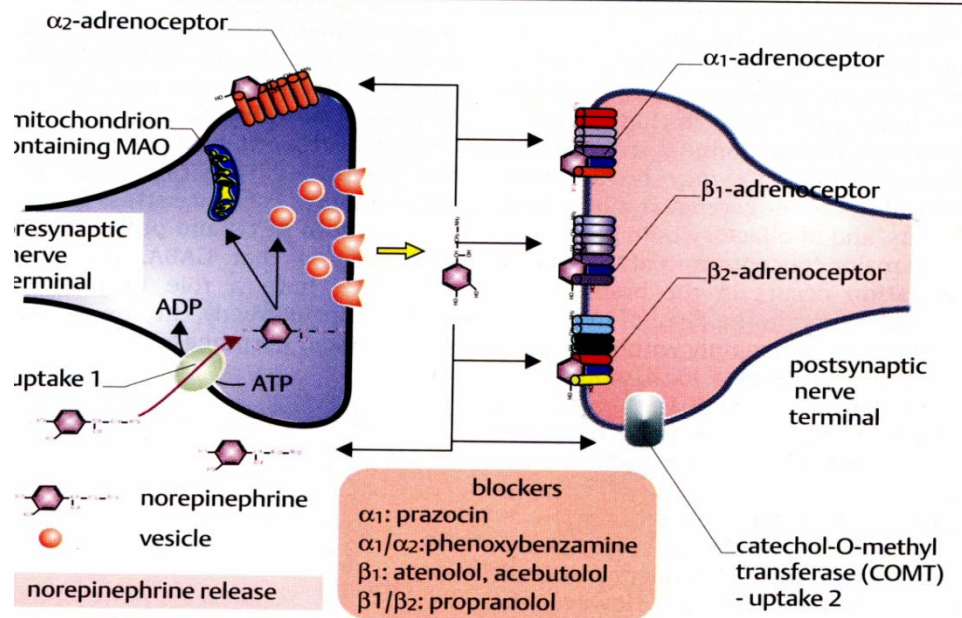
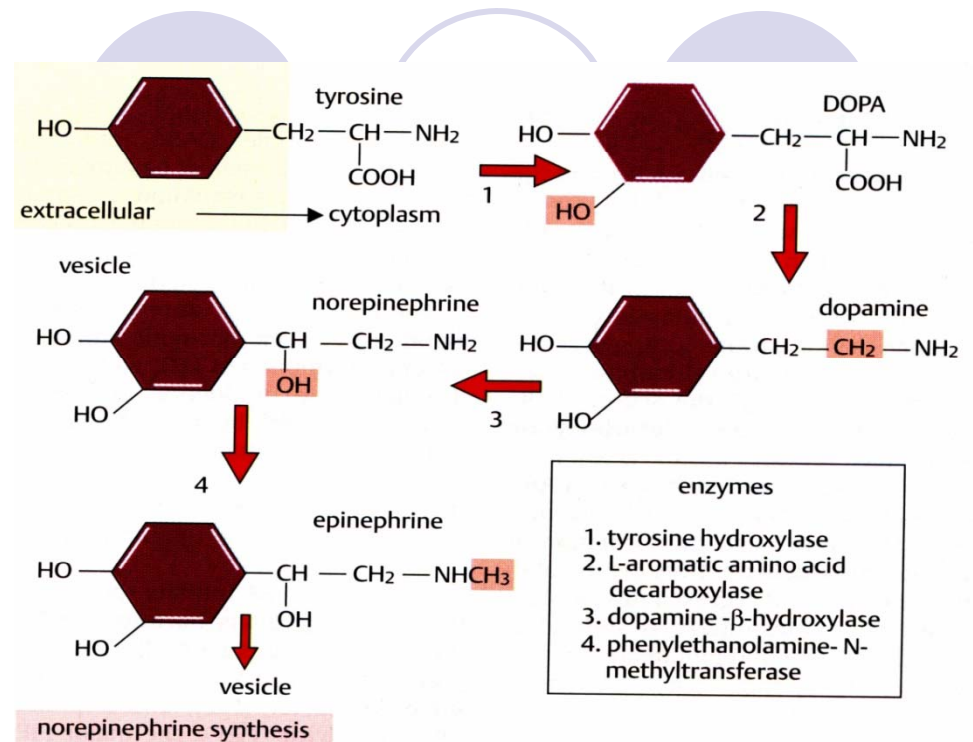
Tipos de neurotransmisores

● Catecolaminas

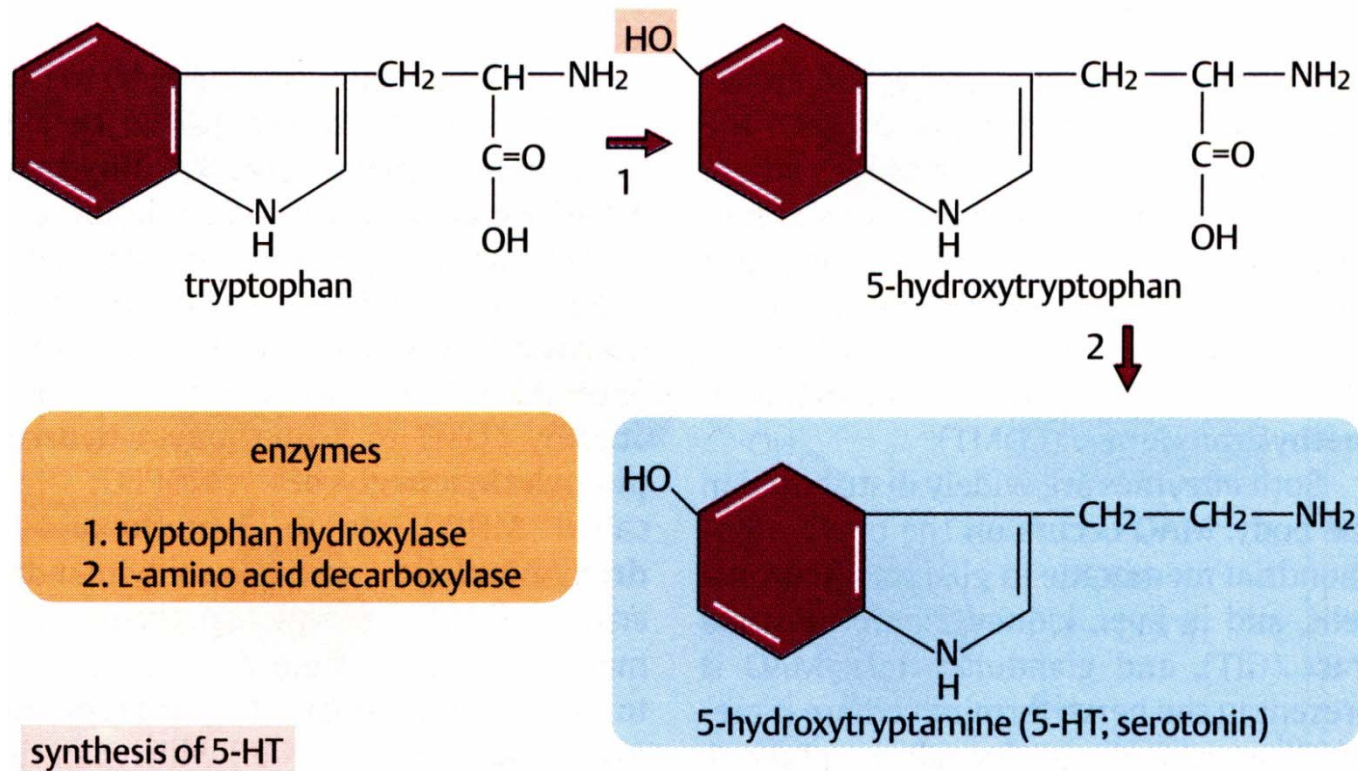
○ Dopamina

○ Noradrenalina

○ Adrenalina

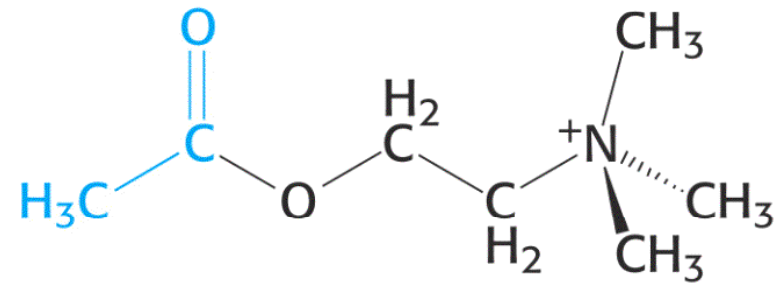


Serotonina

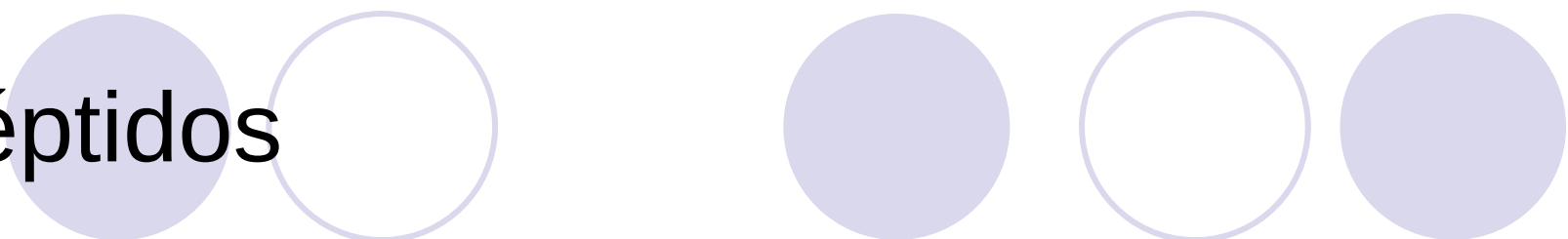


Acetilcolina

- Acetilcolina, presente en neuronas motoras, neuronas del sistema nervioso central, perisférico neuronas preganglionares y parasimpáticas.



Acetylcholine

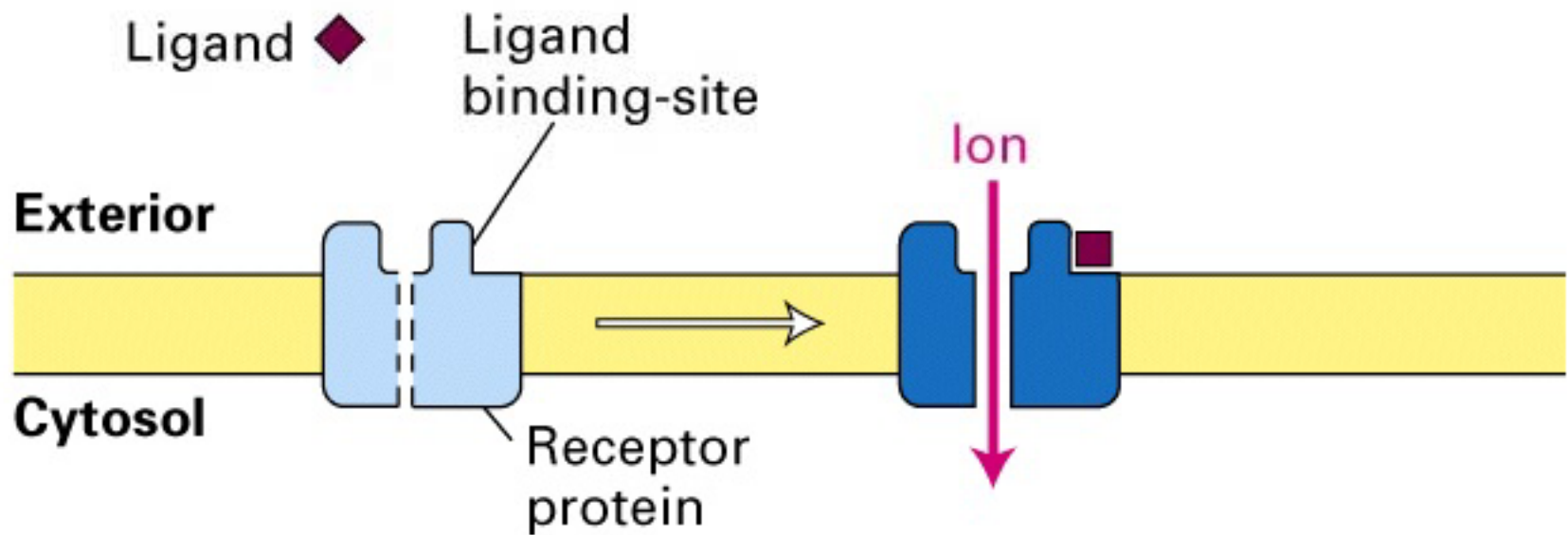


Péptidos

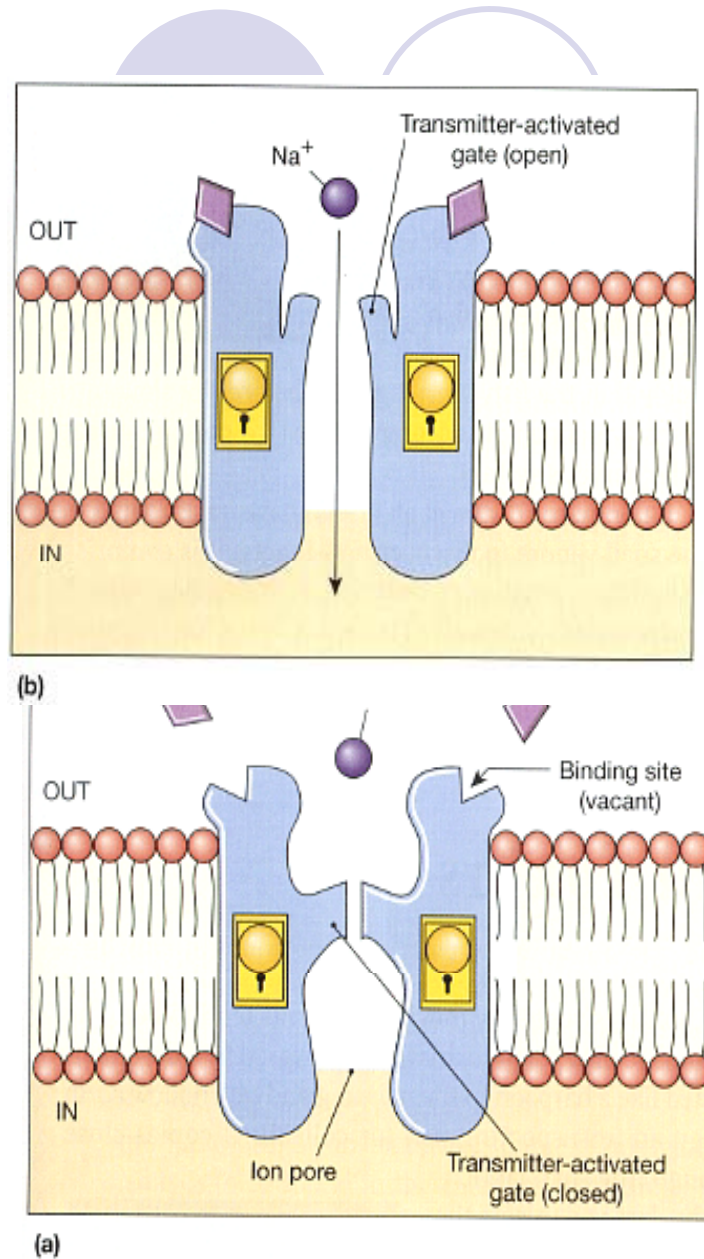
- Hormonas y neurotransmisores (insulina, Glucagón, CRH, ACTH, somatostatina,



A) Ion-channel receptors (acetylcholine)



Canales iónicos



- Formados por subunidades
- Estas forman un poro
- Sistema de compuerta que bloquea el paso de iones
- Los ligandos afectan el "gating"
- Cuando el ligando abre el canal, los iones fluyen en favor de la gradiente de concentración

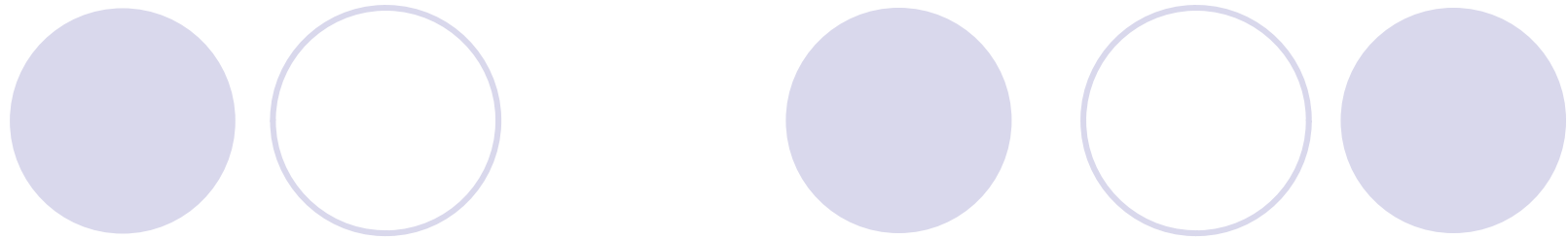
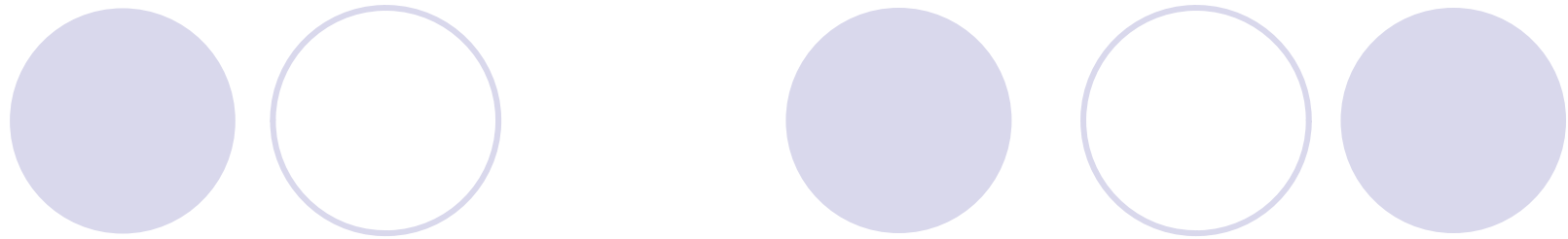
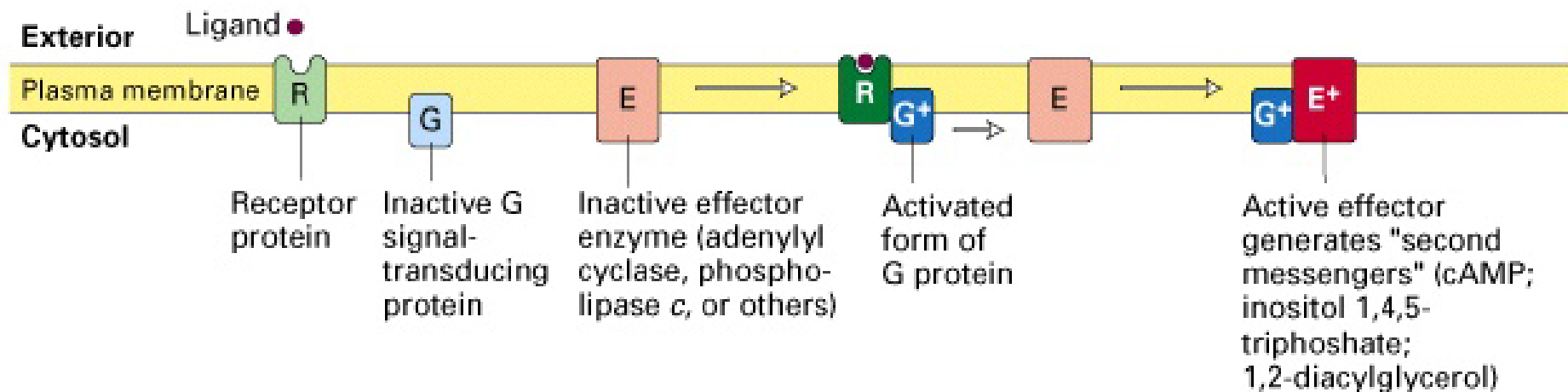


TABLE 14-1 Overview of Major Receptor Classes and Signaling Pathways

Receptor Class/Pathway*	Distinguishing Characteristics
RECEPTORS THAT ARE ION CHANNELS	
Ligand-gated ion channels (7, 13)	<i>Ligands:</i> Neurotransmitters (e.g., acetylcholine, glutamate), cGMP, physical stimuli (e.g., touch, stretching), IP₃ (receptor in ER membrane) <i>Receptors:</i> Four or five subunits with a homologous segment in each subunit lining the ion channel <i>Signal transduction:</i> (1) Localized change in membrane potential due to ion influx, (2) elevation of cytosolic Ca²⁺

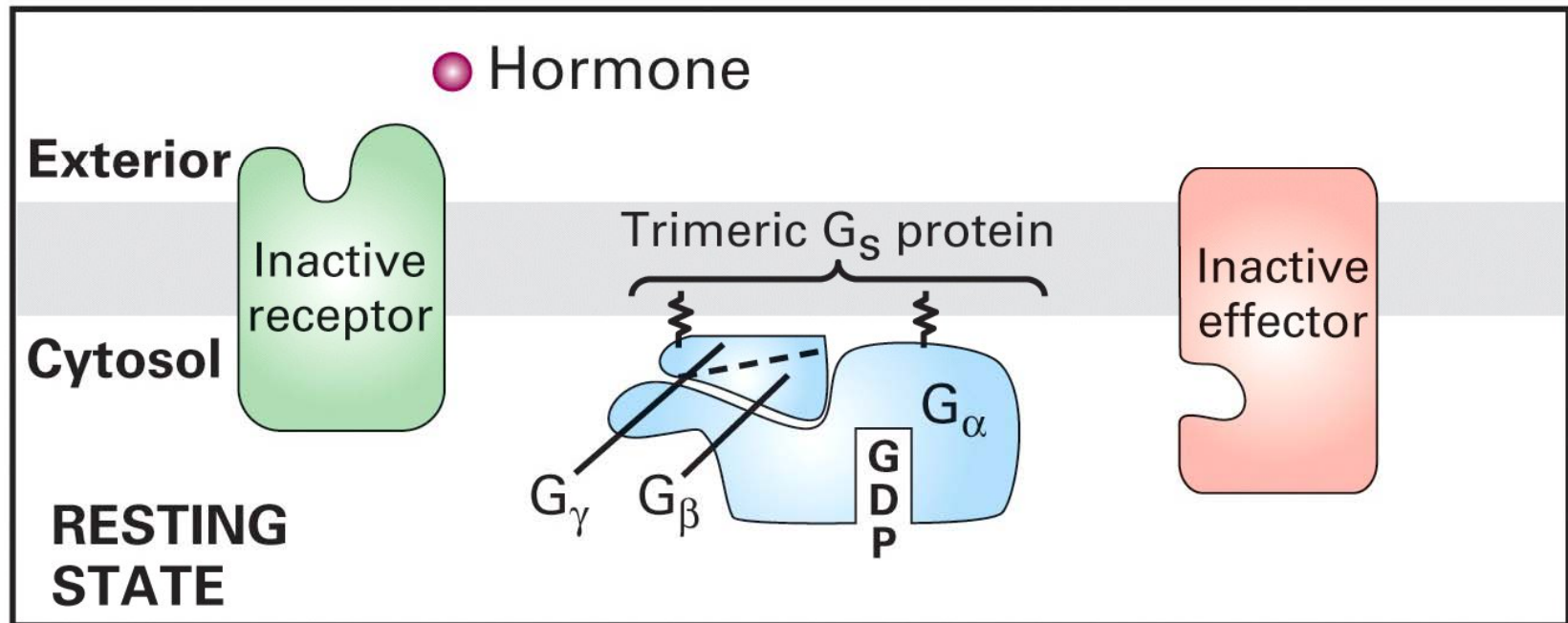


B) G protein-coupled receptors (epinephrine, glucagon, serotonin)



Efectores pueden ser

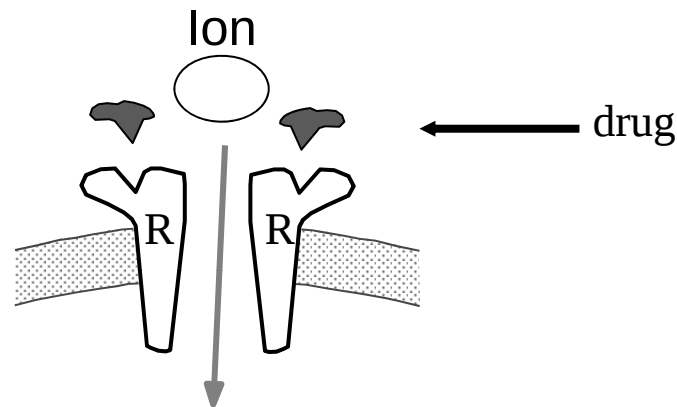
- enzimas (biocatalizadores) (aumenta o reduce la actividad)
- canales iónicos



Receptores importantes en SNC

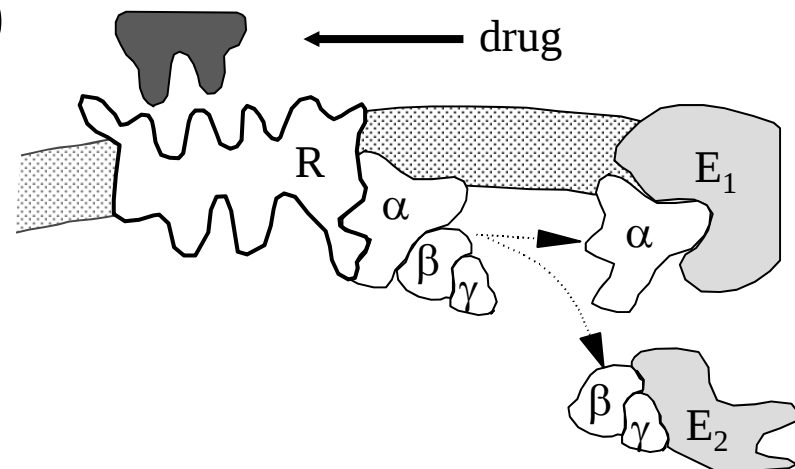
Ionotropic

GABA_A
Glu (NMDA, AMPA, Kai)
Nicotinic AChR
Serotonin 5-HT₃

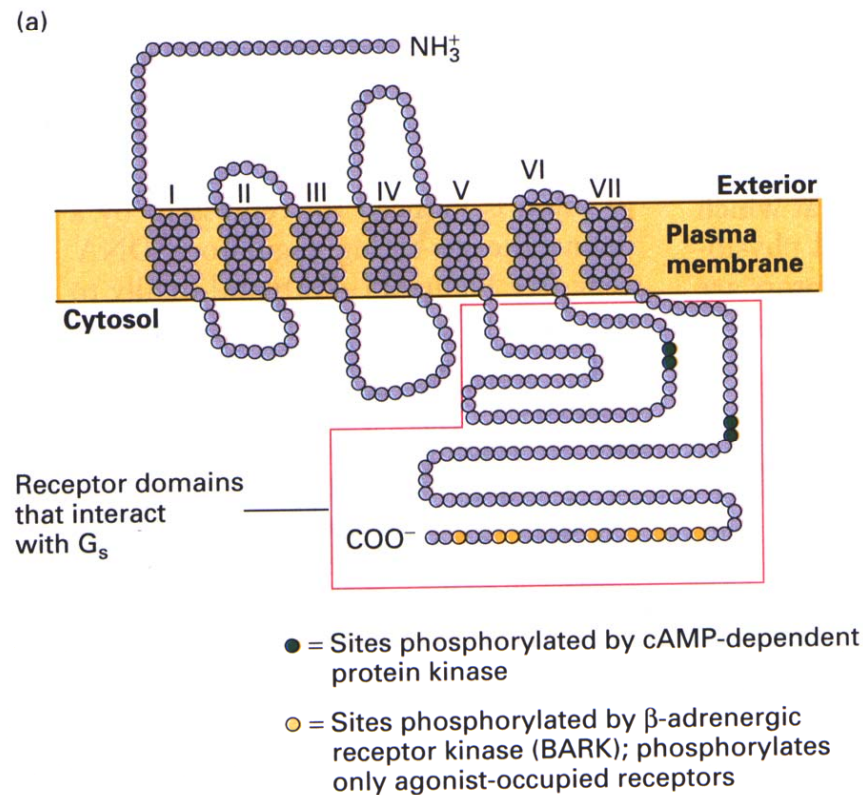


G protein coupled (GPCR or 7TM)

Dopamine (all)
Adrenergic (all)
Glu (metabotropic)
GABA_B
Muscarinic AChR
Serotonin (all except 5-HT₃)

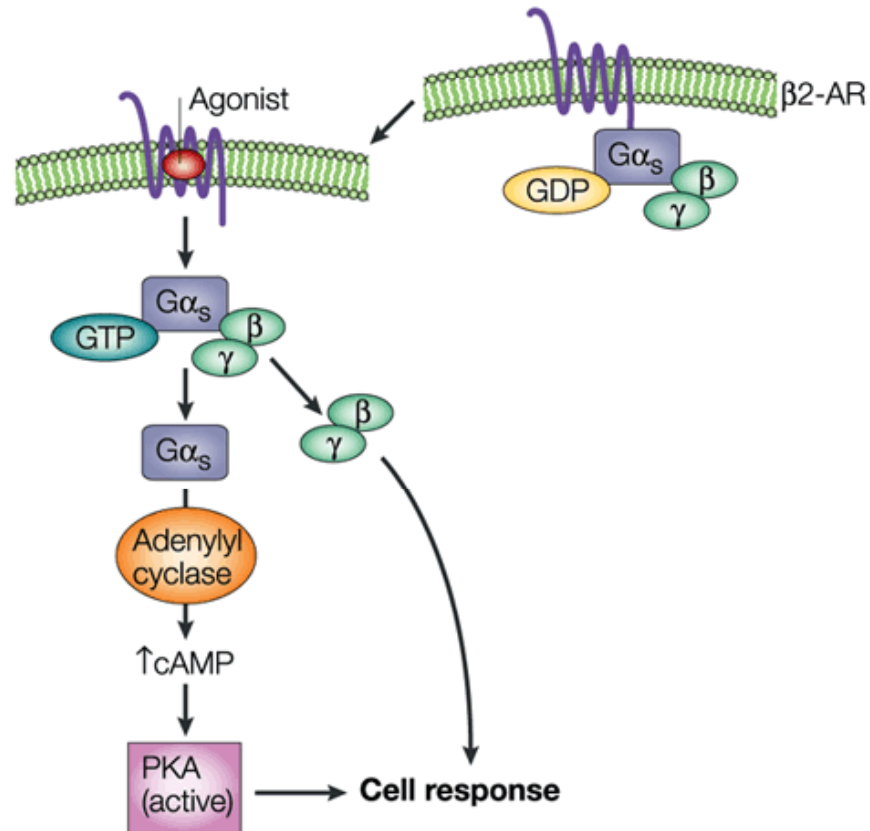


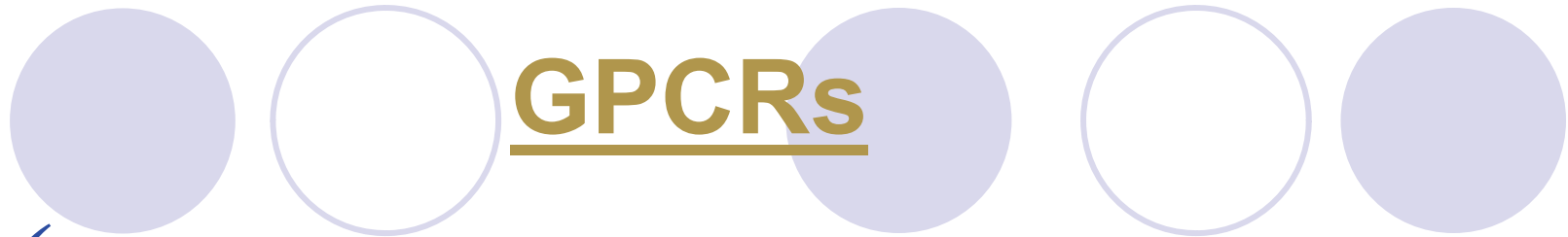
Características de los receptores acoplados a proteína G



- Poseen 7 dominios de transmembrana con 22-24 residuos hidrofóbicos
- El tercer loop y la cola COO-terminal son importantes para la interacción con la proteína G
- La proteína G funciona como un interruptor molecular (*off* unido GDP y *on* unido a GTP)

Señalización clásica GPCR

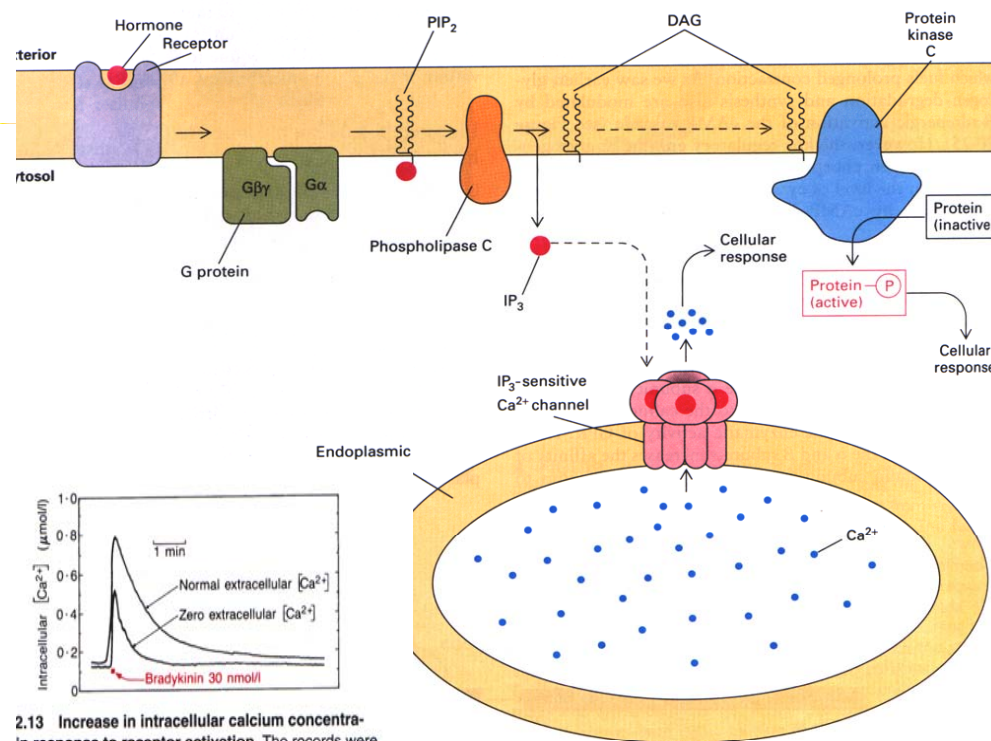




- ✓ El receptor activado actúa como un factor intercambiador de nucleótido (GEF)
- ✓ El heterotrímero activado se disocia en subunidad α y $\beta\gamma$, los que regulan independientemente efectores
- ✓ RGS (reguladores de la señalización de la proteína G: regula la hidrólisis de GTP a GDP, permitiendo la reasociación de las subunidades y la nueva activación del ciclo.

Receptores acoplados al metabolismo de fosfolípidos

Producción de IP₃ y activación receptor intracelular



- Contracción músculo liso
- Aumenta fuerza contráctil del corazón
- Secreción glándulas y transmisores
- Liberación de hormonas
- citotoxicidad

Regulación de los niveles de Calcio intracelular

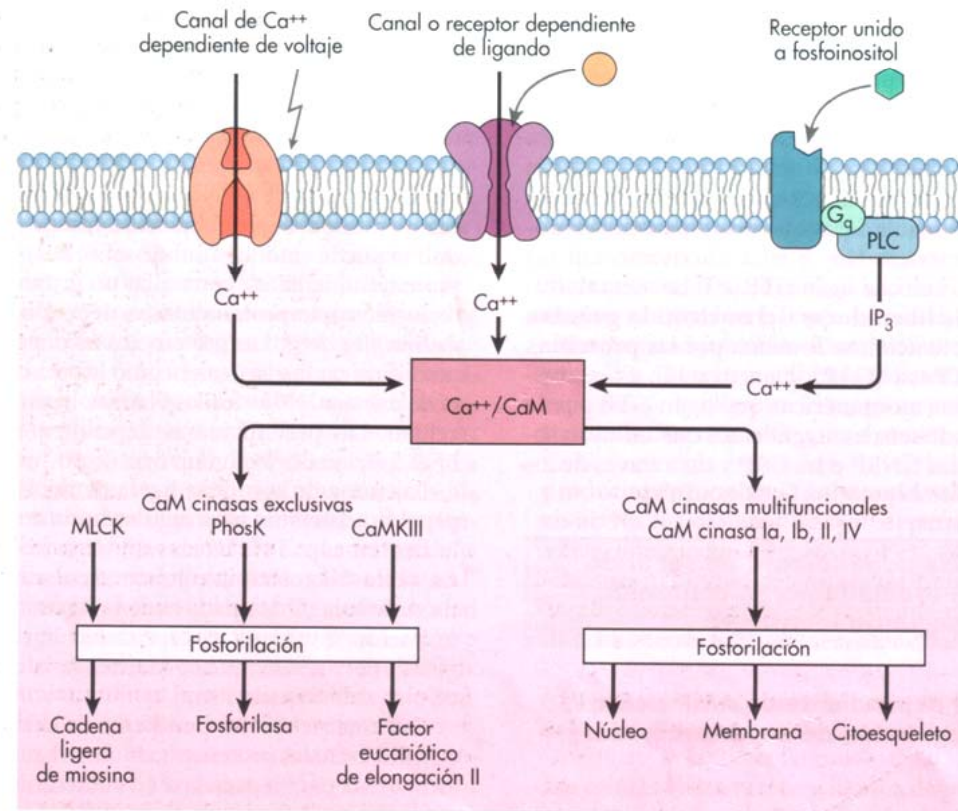


Figura 5-8 Las proteincinasas dependientes de la calmodulina exclusivas fosforilan proteínas efectoras específicas. Las proteincinasas dependientes de la calmodulina multifuncionales fosforilan múltiples proteínas del núcleo o del citoesqueleto o proteínas de la membrana. *CaM*, Calmodulina; *CaMKII*, cinasa II dependiente de calmodulina; *IP₃*, inositol 1,4,5-trifosfato; *MLCK*, cinasa de la cadena ligera de miosina; *PhosK*, fosforilasa-cinasa; *PLC*, fosfolipasa C. (Adaptado de Schulman H: *Curr Opin Cell Biol* 5:247, 1993.)

Diferentes vías de transducción inducen cascadas de fosforilación

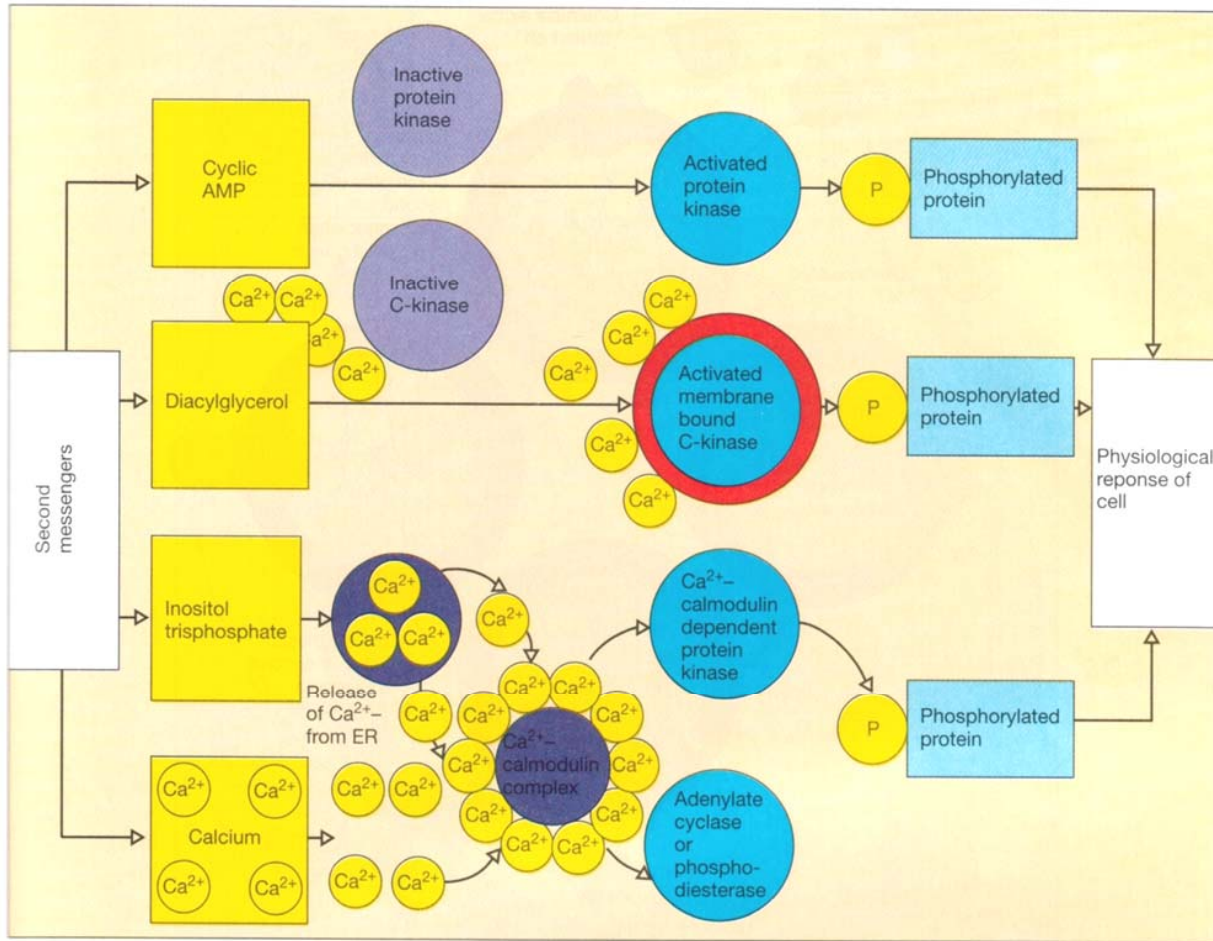


Figure 5-28

Second messengers may activate certain enzymes that catalyze the phosphorylation of certain proteins, which in turn produce the physiological response of the cell to the extracellular signal.

Fisiología de los Receptores

- Los receptores son sintetizados por la célula
- Tienen una vida media limitada. Son internalizados para ser degradados o bien reciclados.
- La célula posee un “set point” interno que le permite subir o bajar el umbral para un neurotransmisor dado.
 - El número de receptores, su afinidad y acoplamiento al transductor son regulados por los niveles de neurotransmisor:
 - Regulación hacia abajo del receptor (down regulation)
 - Regulación hacia arriba del receptor (up regulation)

Terminal nervioso Noradrenérgico

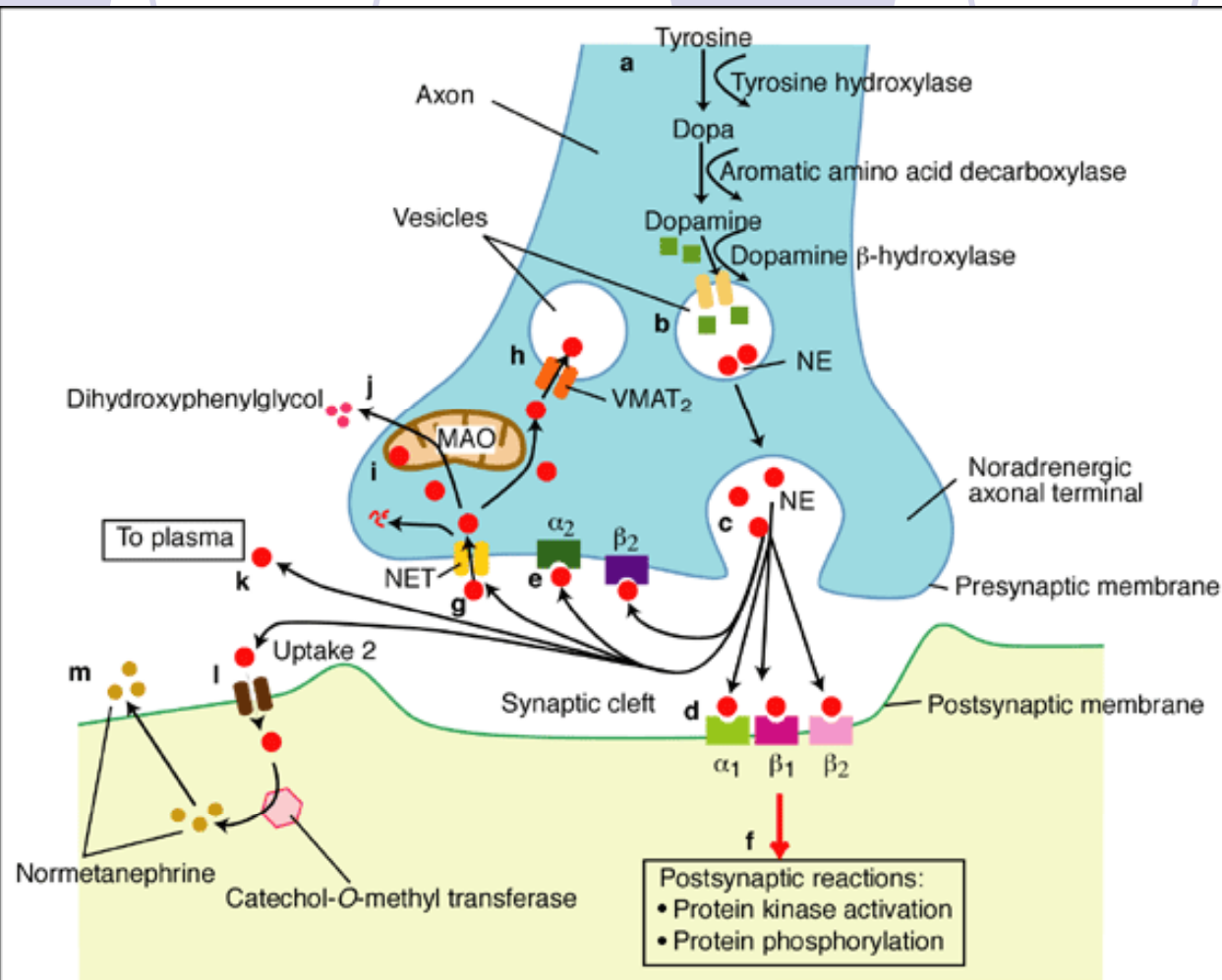
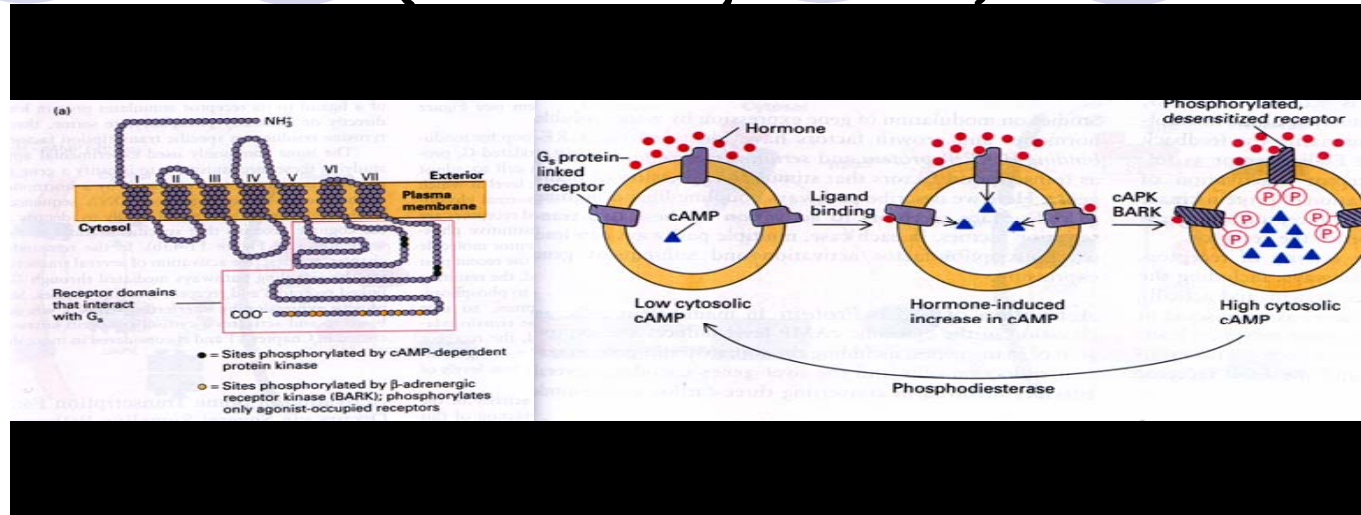


Diagram of a noradrenergic axonal terminal showing the release and re-uptake of norepinephrine

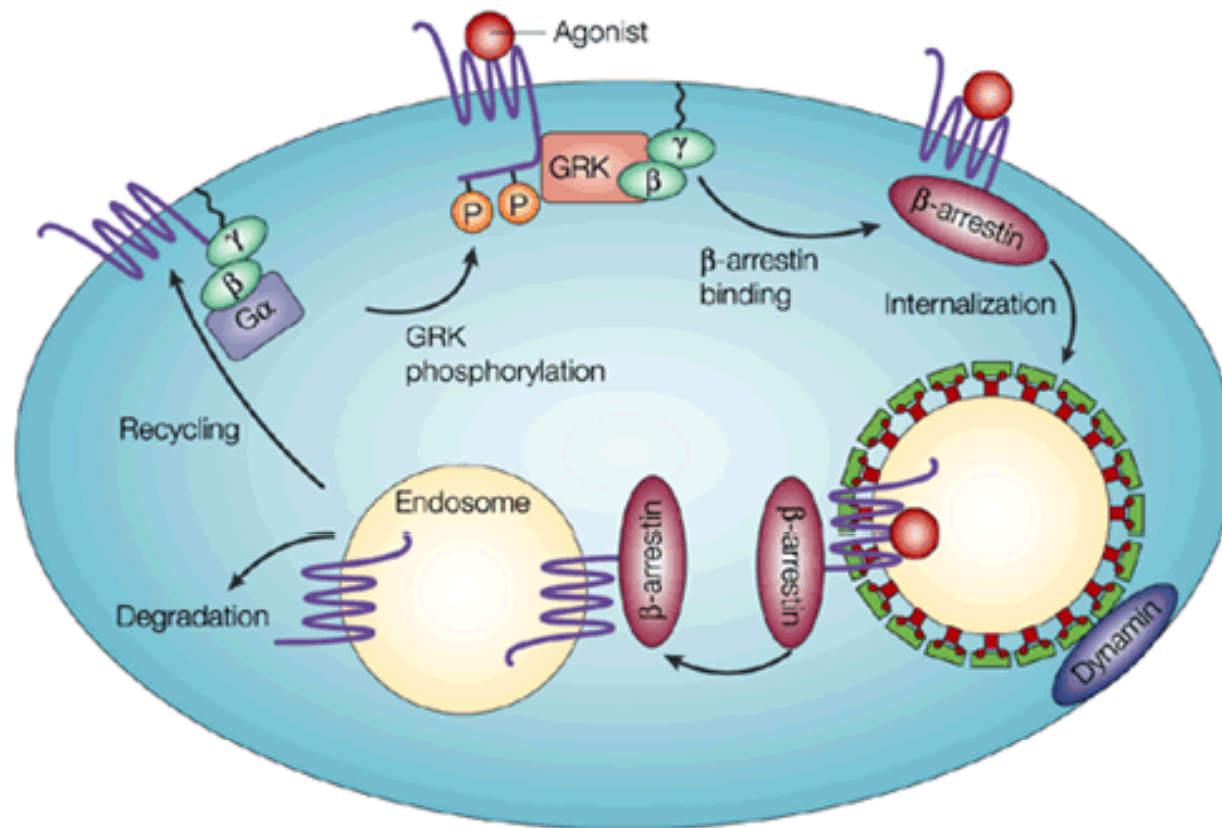
Expert Reviews in Molecular Medicine ©2001 Cambridge University Press

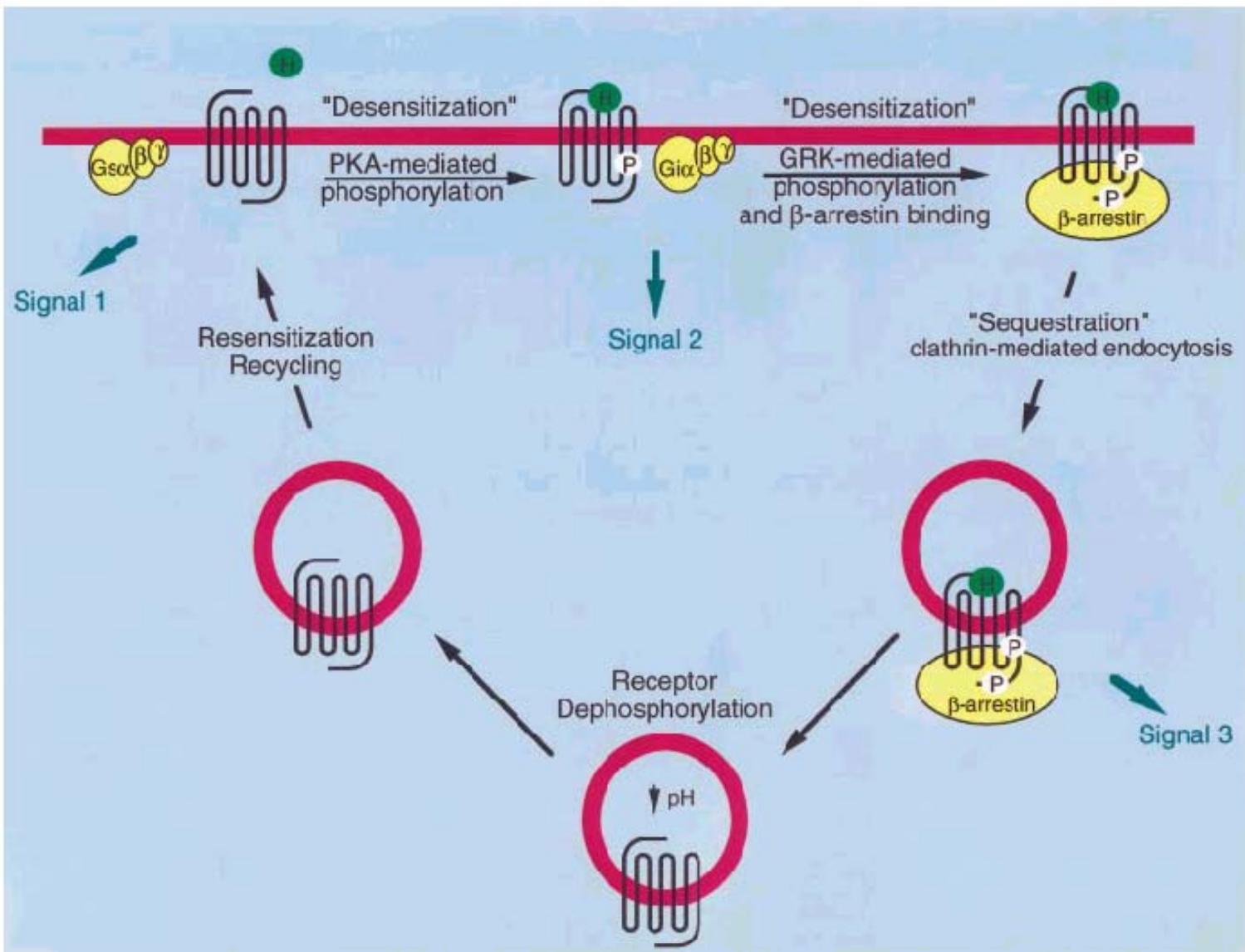
Regulación hacia abajo del receptor (Down regulation)



- Exposición prolongada al agonista
- La activación del propio receptor induce la regulación
- Fosforilación del receptor en el sitio interacción con proteína G
- Se induce la internalización del receptor

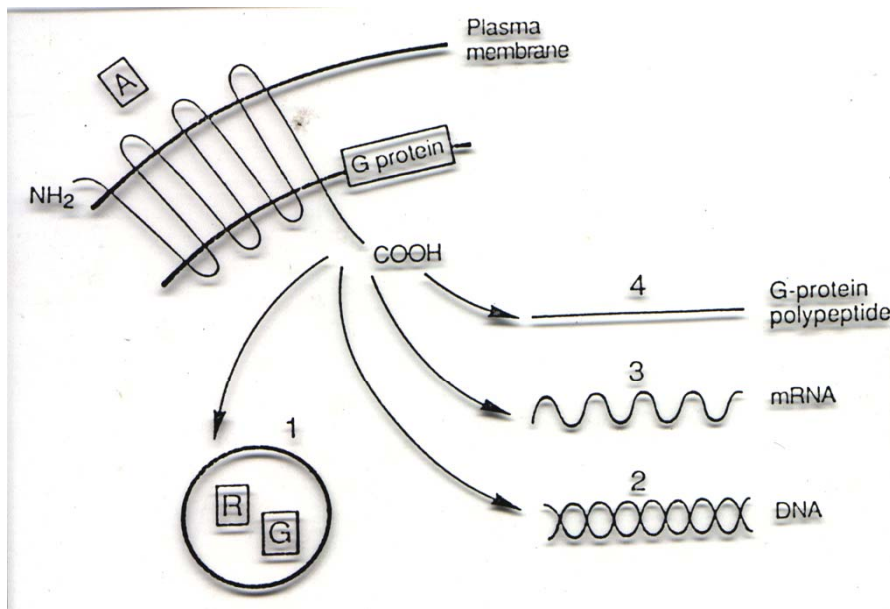
Arrestin-Mediated Internalization





Adaptado de Lefkowitz, 1998 (JBC, vol., 273)

Control del agonista sobre el nivel de proteína G



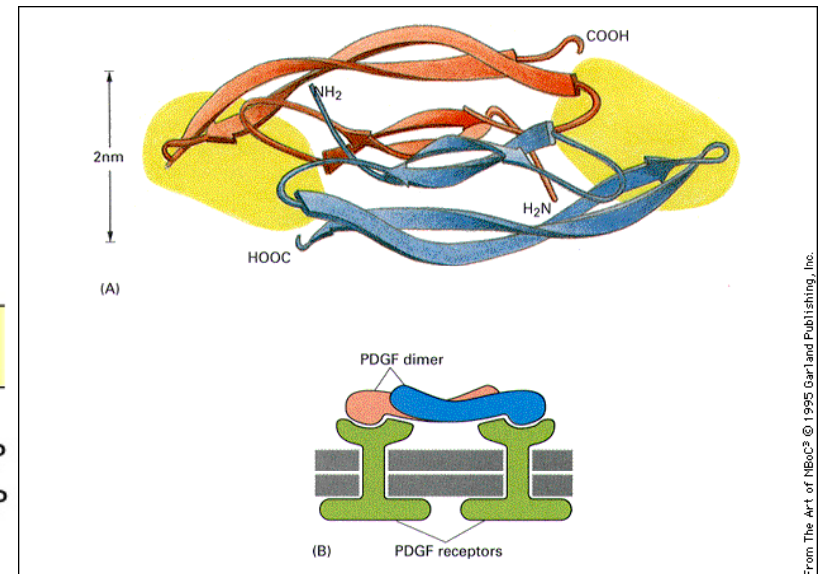
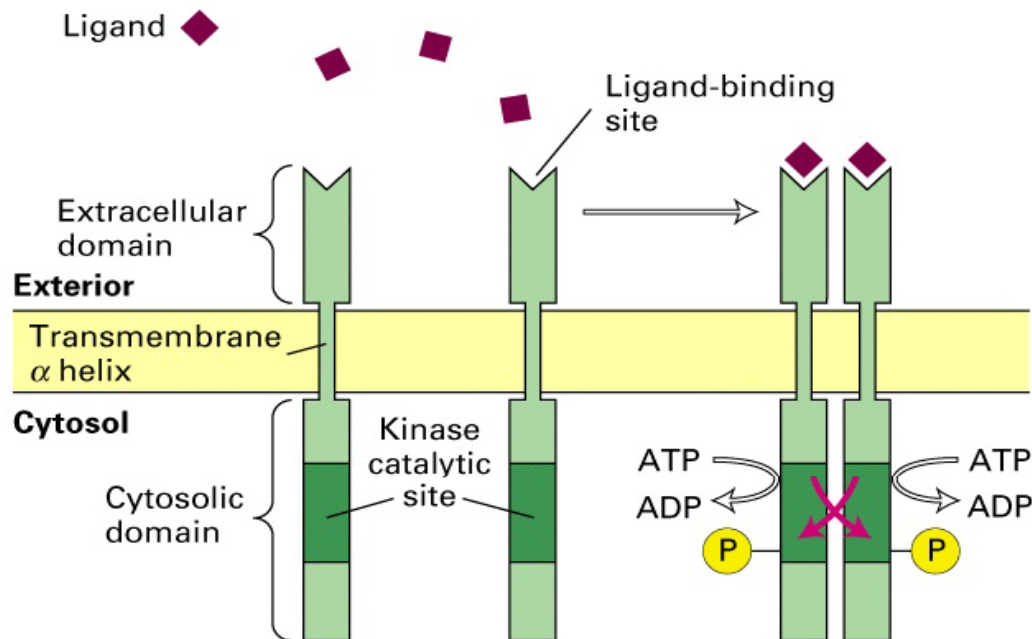
- **Co-internalización con el receptor**
- **Regulación de la expresión génica**
- **Alteración en la estabilidad del mRNA**
- **Modulación de la degradación de proteína G**

Receptores de factores de crecimiento

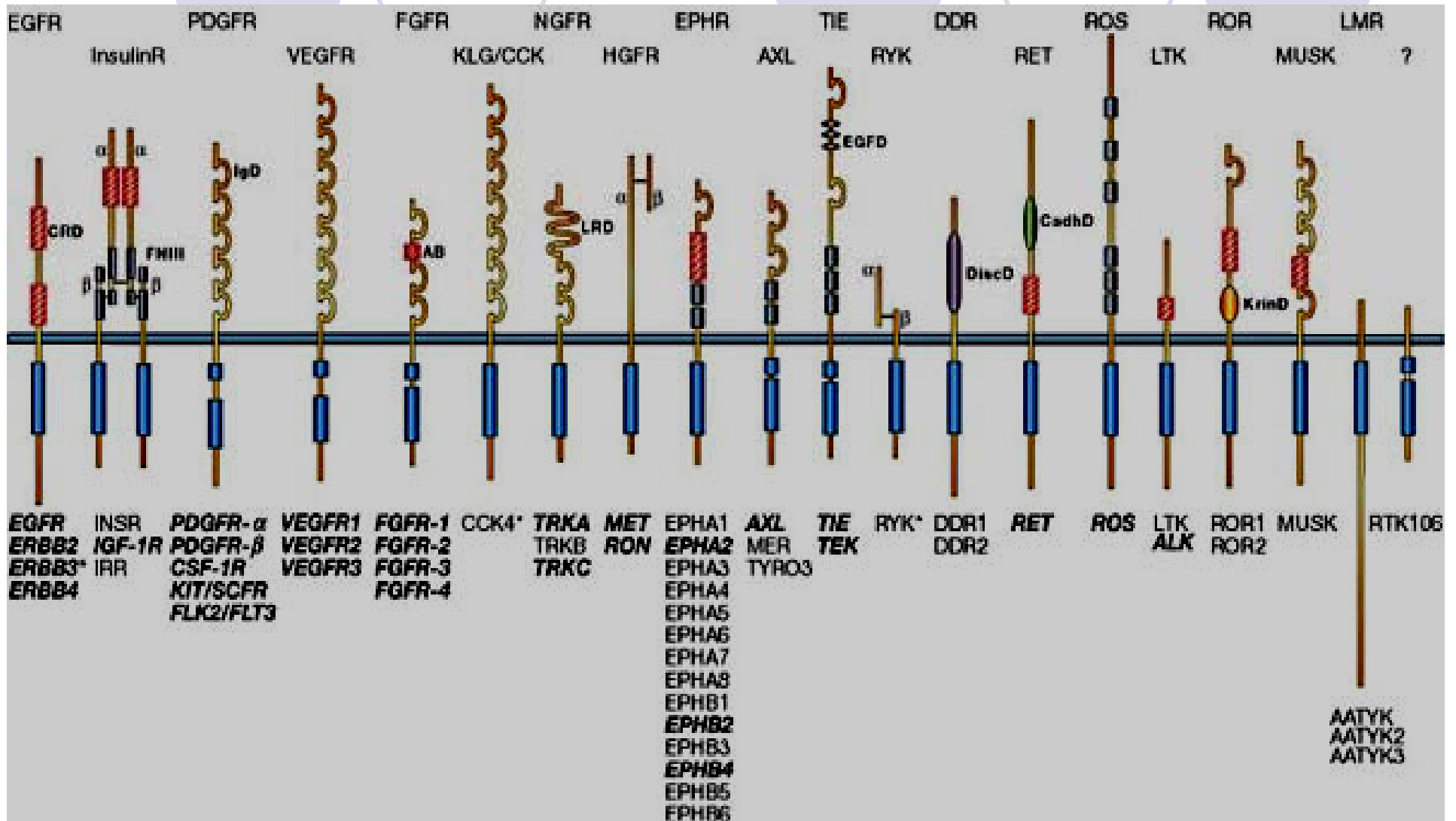
Table 10-2 Examples of Growth Factor Families

Growth Factor	Target Cells	Type of Receptor Complex
Epidermal growth factor (EGF)	Wide variety of epithelial and mesenchymal cells	Tyrosine kinase
Transforming growth factor- α (TGF- α)	Same as EGF	Tyrosine kinase
Platelet-derived growth factor (PDGF)	Mesenchyme, smooth muscle, trophoblast	Tyrosine kinase
Transforming growth factor- β (TGF- β)	Fibroblastic cells	Serine-threonine kinase
Fibroblast growth factor (FGF)	Mesenchyme, fibroblasts, many other cell types	Tyrosine kinase
Interleukin-2 (IL-2)	Cytotoxic T lymphocytes	Complex of three subunits
Colony stimulating factor-1 (CSF-1)	Macrophage precursors	Tyrosine kinase
Wnts	Many types of embryonic cells	Seven-pass protein

Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



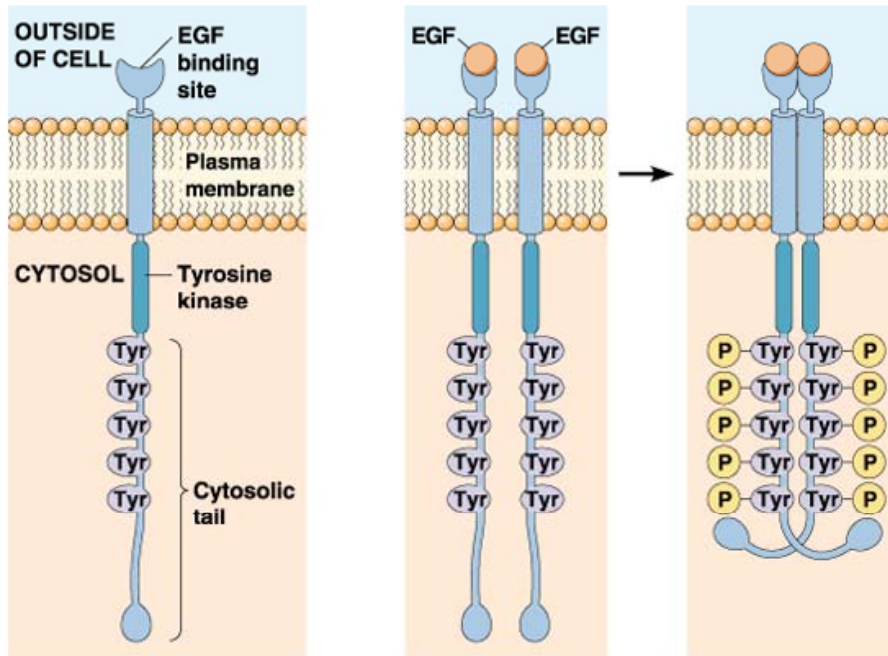
Factores asociados a actividad Tirosina Kinasas



Growth Factor Receptor Activation I

RTK

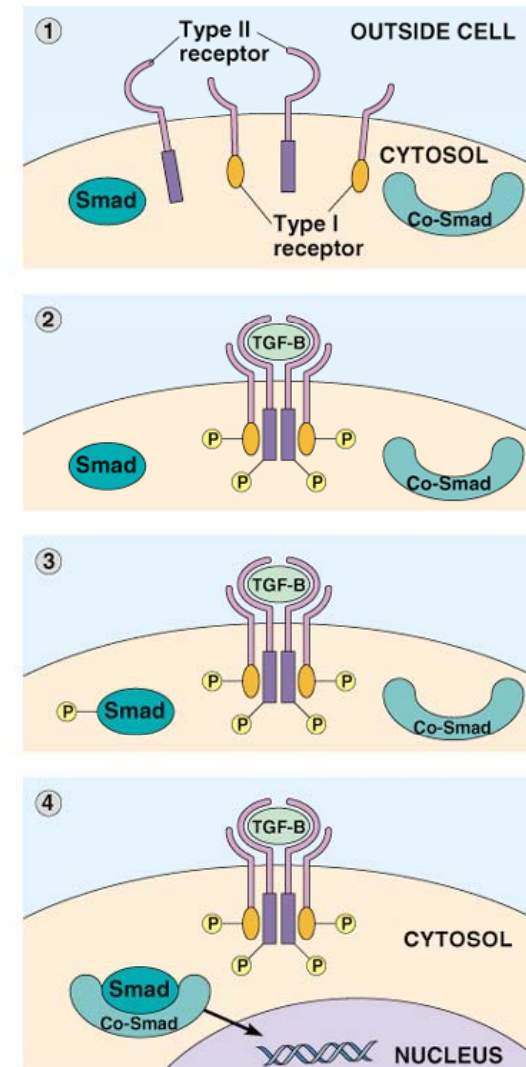
RS/TK



(a) Structure of the epidermal growth factor (EGF) receptor

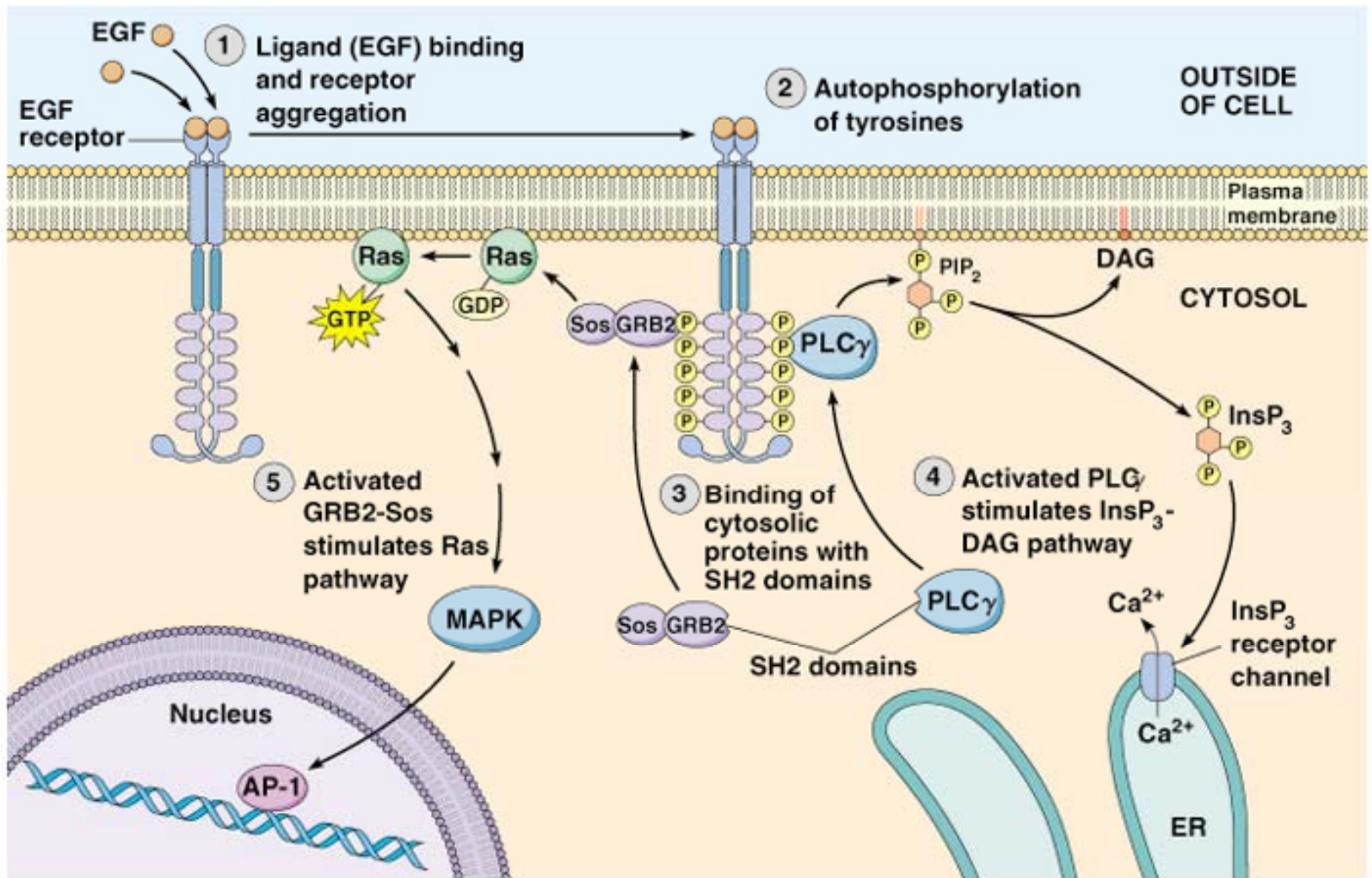
(b) Activation of the EGF receptor

©Addison Wesley Longman, Inc.

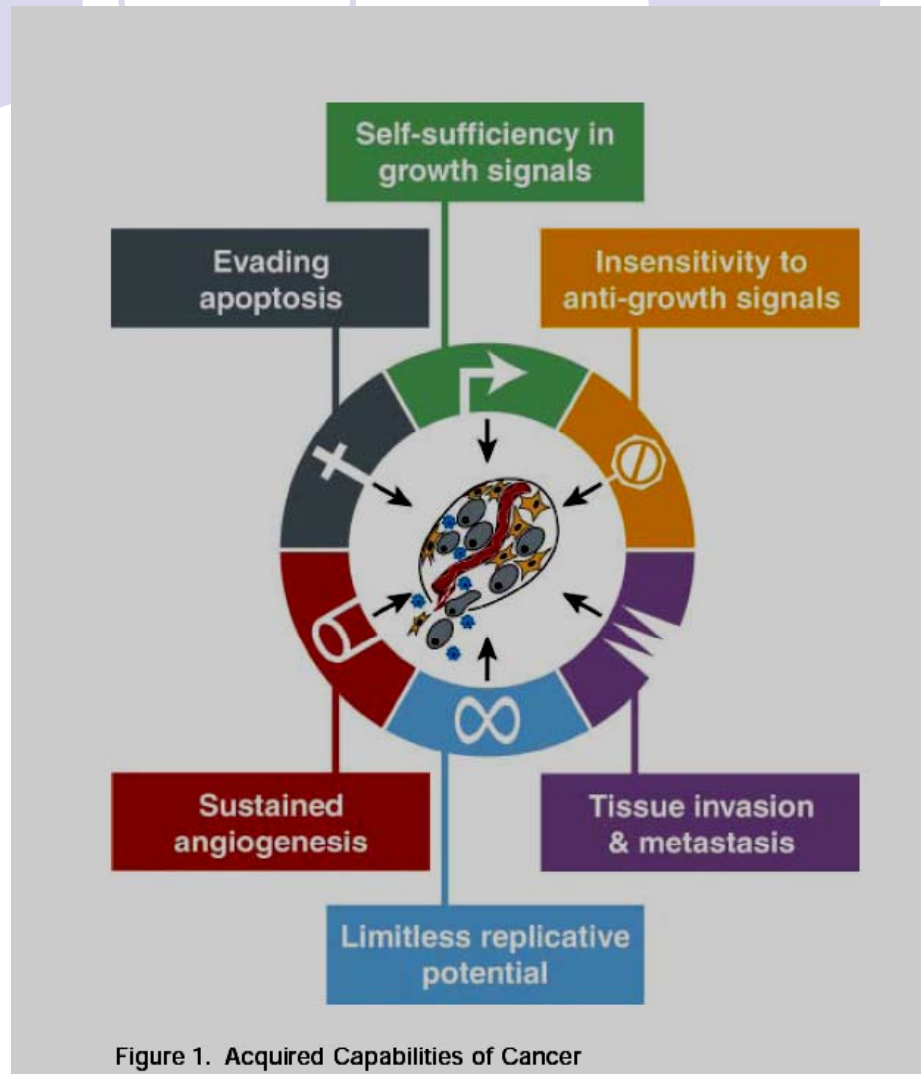


©Addison Wesley Longman, Inc.

RTK Signal Transduction



Growth Factor y Cancer

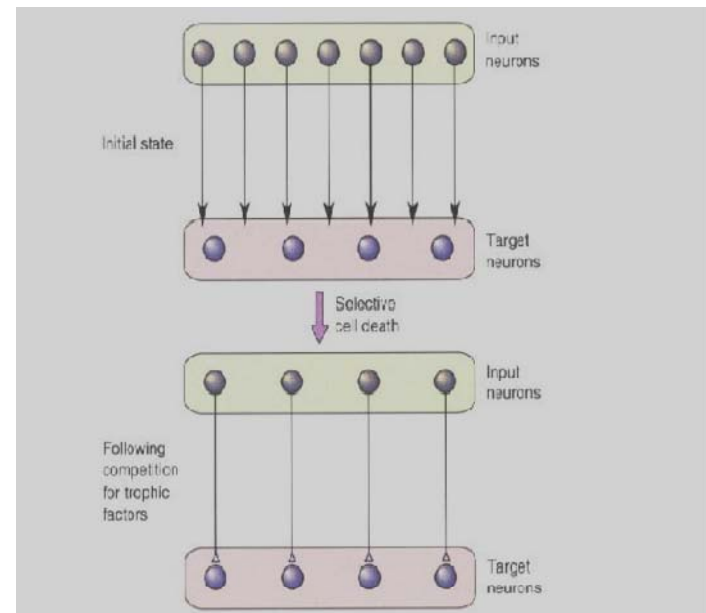


Hanahan and Weinberg, (2000) Hallmarks of Cancer, Cell (100) 57

Formación de extremidades



Establecimiento de redes neuronales

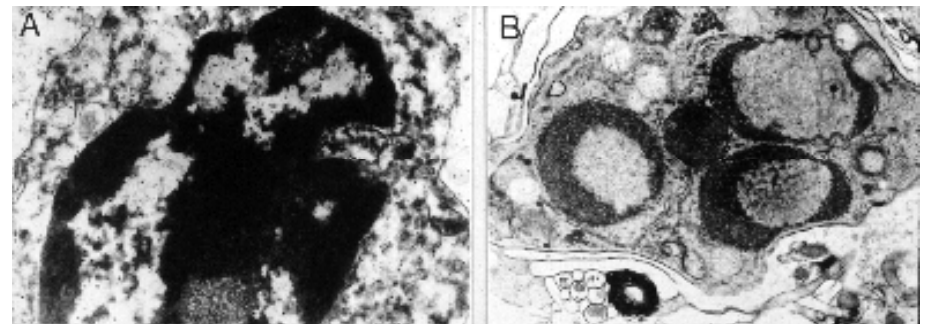
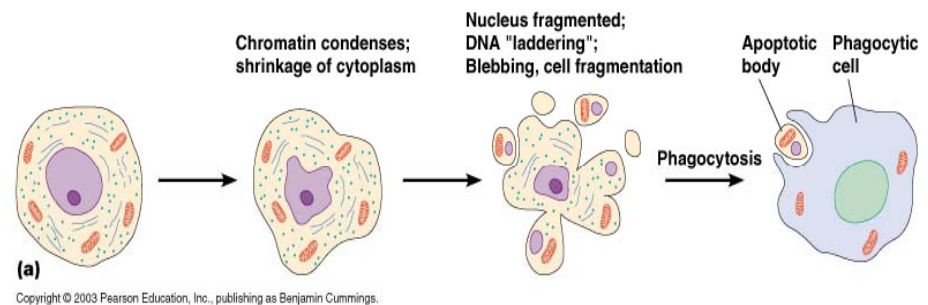


- 
- Apoptosis es un proceso activo y controlado genéticamente.
 - Apoptosis está implicado en procesos normales como aquellos asociados a estres celular:

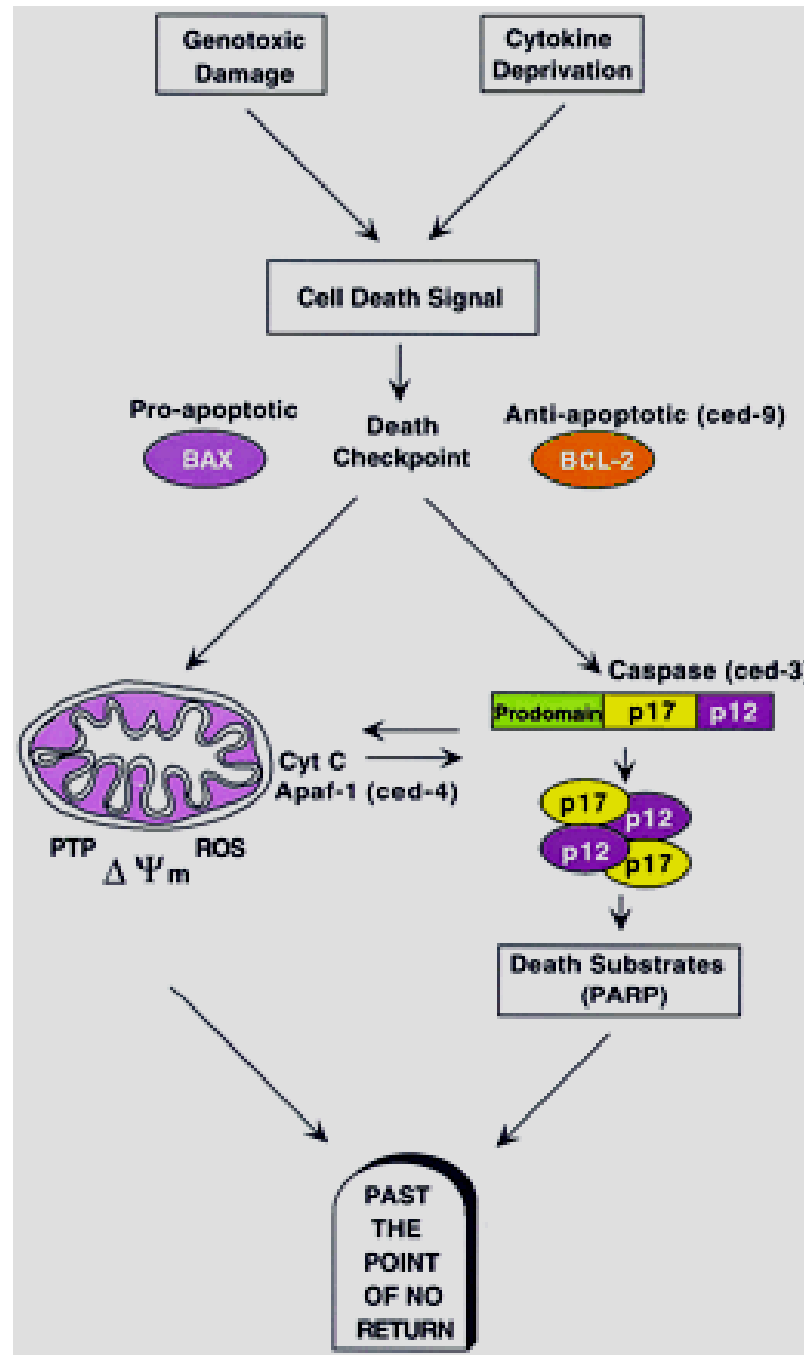
- (1) Maduración del sistema inmune
- (2) Desarrollo embrionario
- (3) Privación de hormonas o factores tróficos a células sensible a éstos
- (4) Estrés metabólico
- (5) Recambio normal de células
- (6) Daño al DNA
- (7) Isquemia suave
- (8) Receptores de muerte

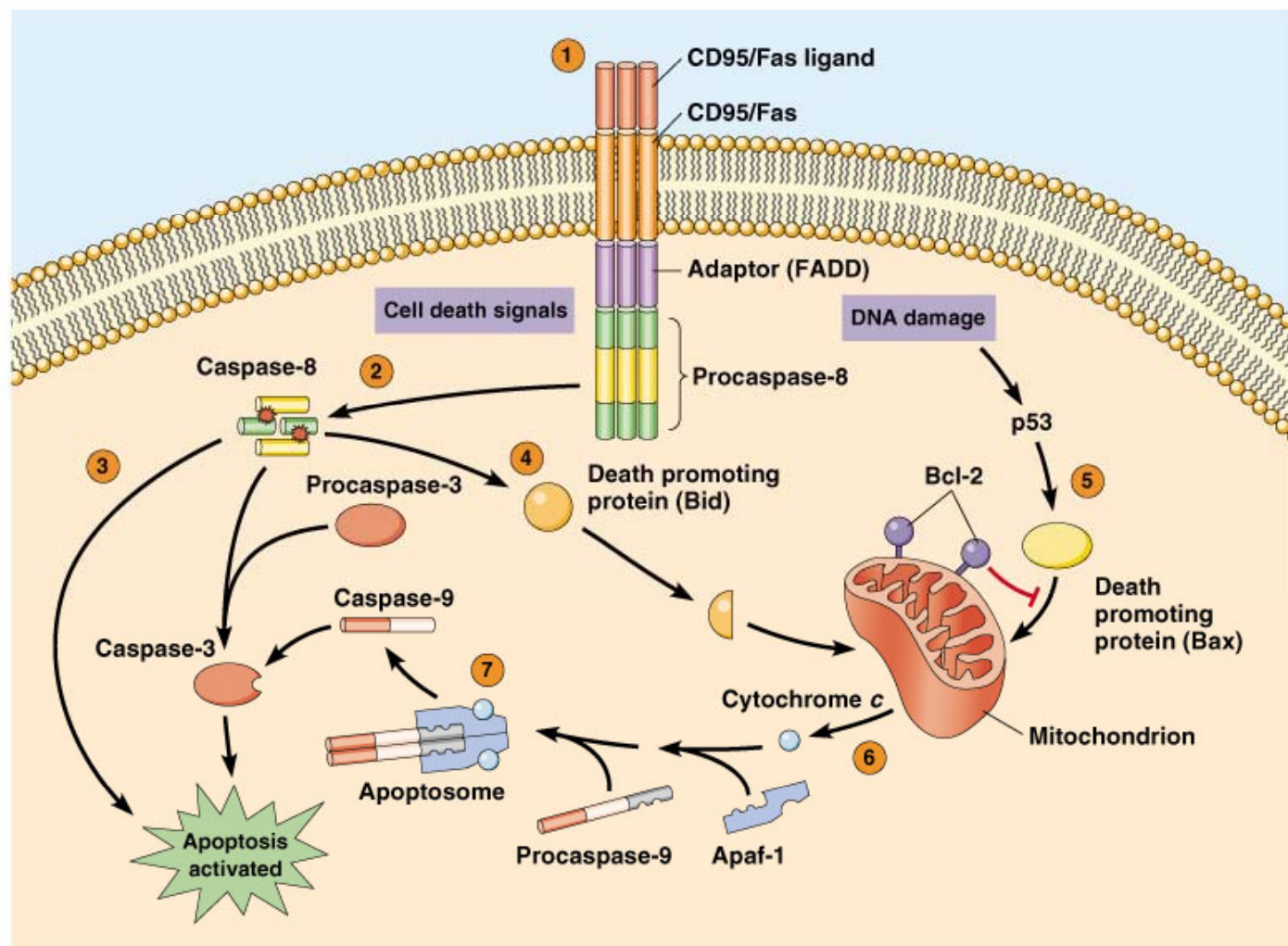
Secuencias de eventos durante la apoptosis

- 1. Condensación y fragmentación de la cromatina
- 2. Segregación de la cromatina en la envoltura nuclear
- 3. Disrupción del citoesqueleto, las células se sueltan del sustrato
- 4. Fragmentación del núcleo



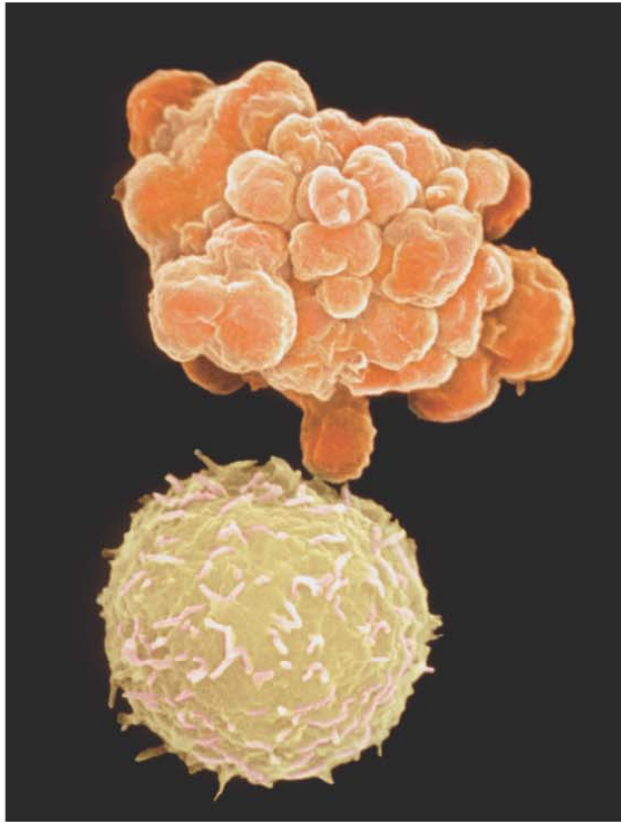
Vías Apoptóticas





Control de la Apoptosis

(a)



(b)

