



**CURSO BIOLOGIA CELULAR
INGENIERIA CIVIL-BIOTECNOLOGIA**

SEÑALIZACION INTRACELULAR: QUINASAS

Tipos de receptores según su actividad bioquímica

- a) **Se unen a DNA y regulan genes**
R. de hormonas esteroideas, tiroideas, y retinoides

R. Intracelular

- b) **Permiten o impiden el paso de iones**
R. acoplados a canales iónicos

R. de membrana

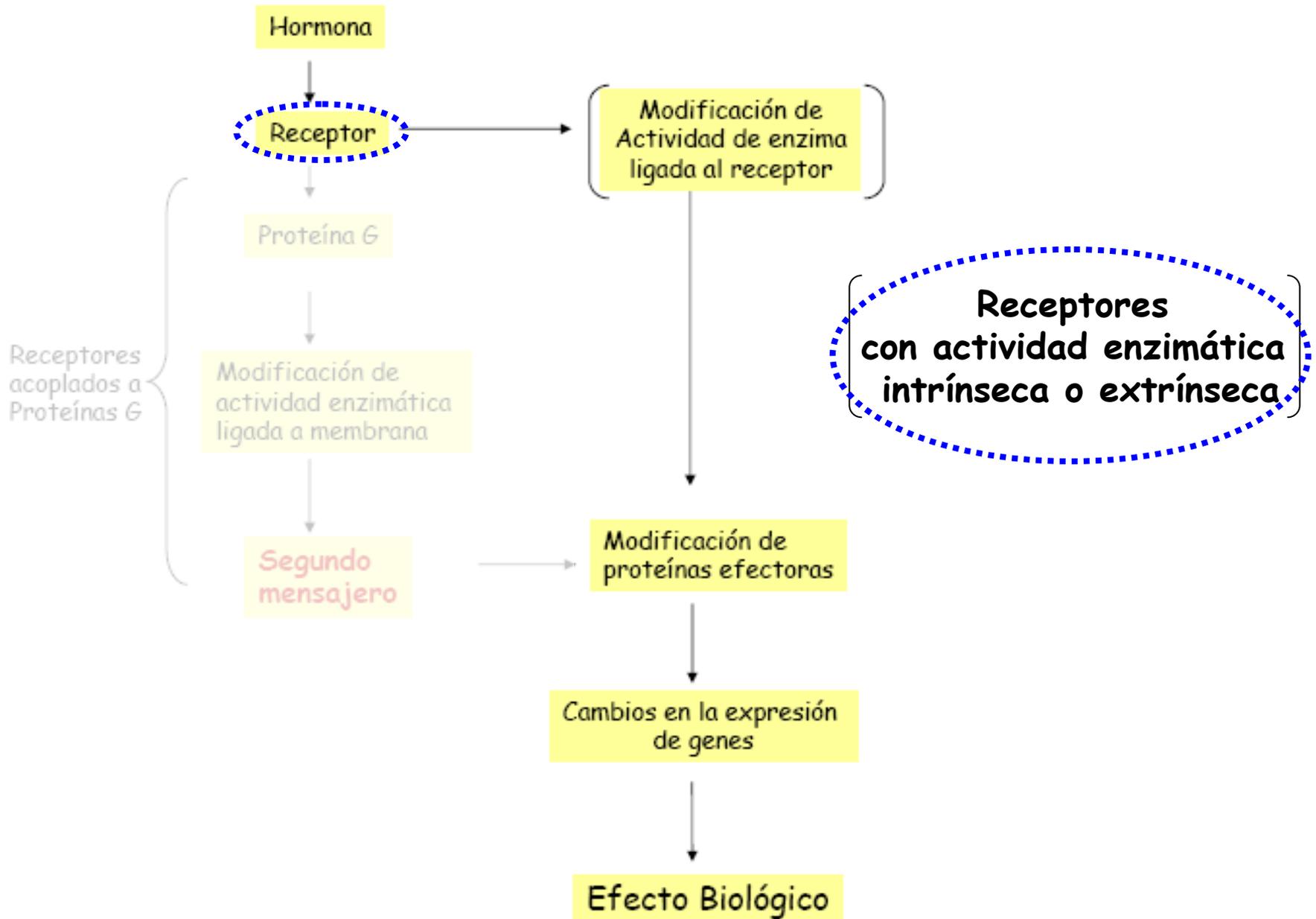
- c) **Activan a proteínas G**
R. acoplados a proteína G

R. de membrana

- d) **Activan a proteínas quinasas (propias o asociadas)**
R. con actividad enzimática intrínseca o extrínseca

R. de membrana

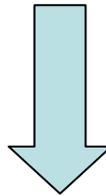
Mecanismo de acción hormonal (hormonas hidrosolubles)



Receptores con actividad enzimática...

Intrínseca

Extrínseca

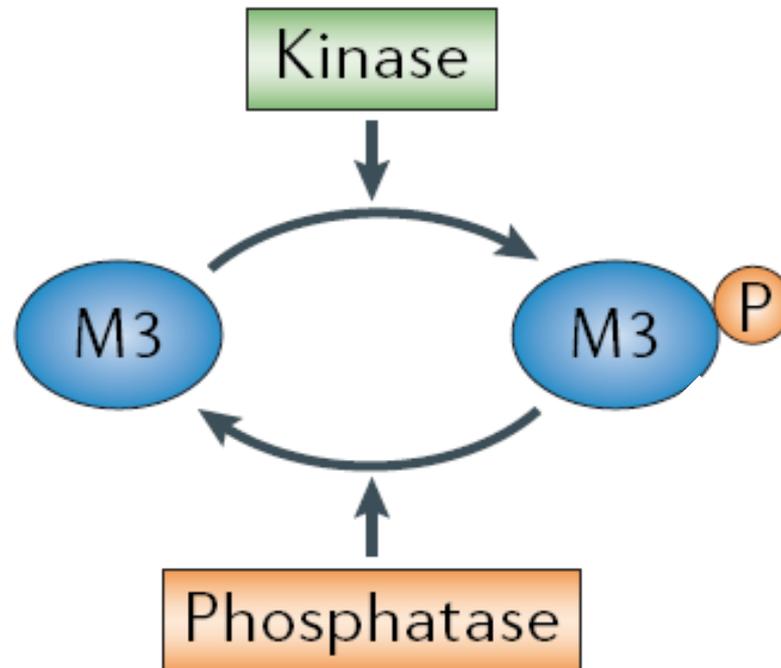


Activan a proteínas quinasas...

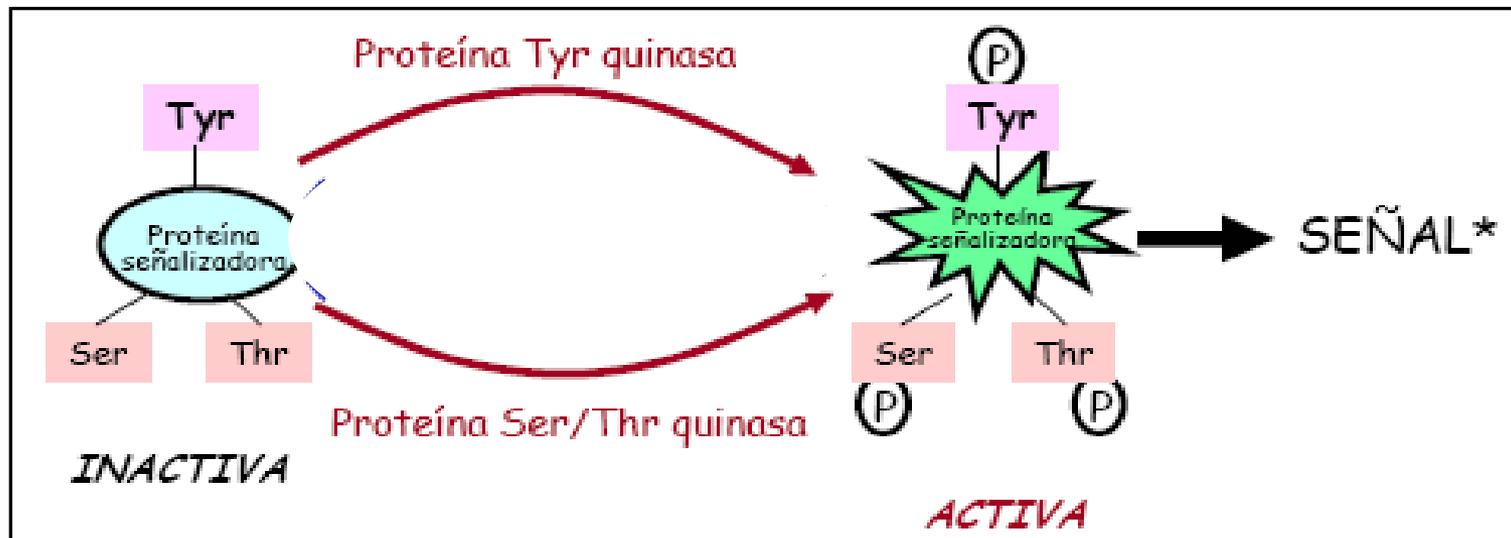
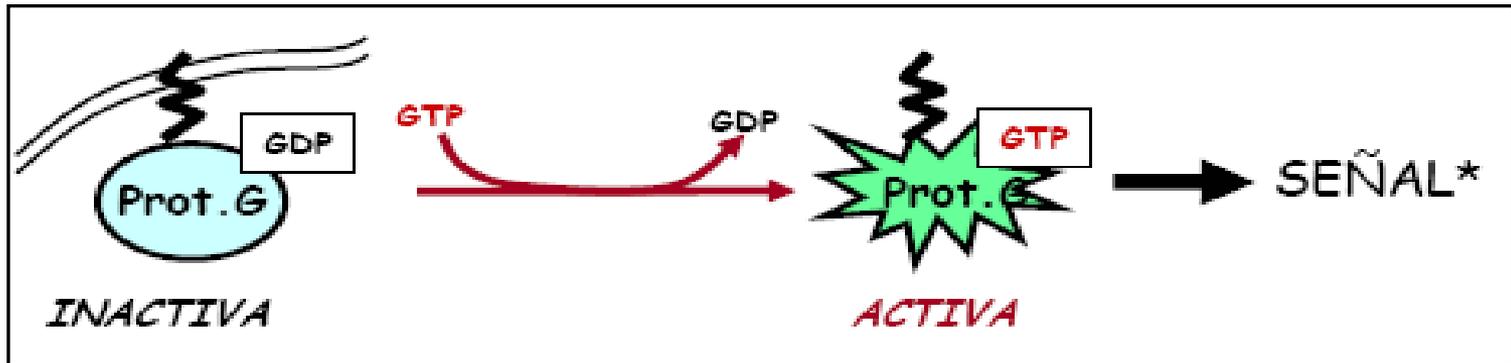
Propias

Asociadas

La actividad de las **proteínas quinasas** (añaden grupos fosfato) se opone a la de las **proteínas fosfatasa** (eliminan grupos fosfato de sustratos específicos)



“Interruptores” bioquímicos en señalización intracelular

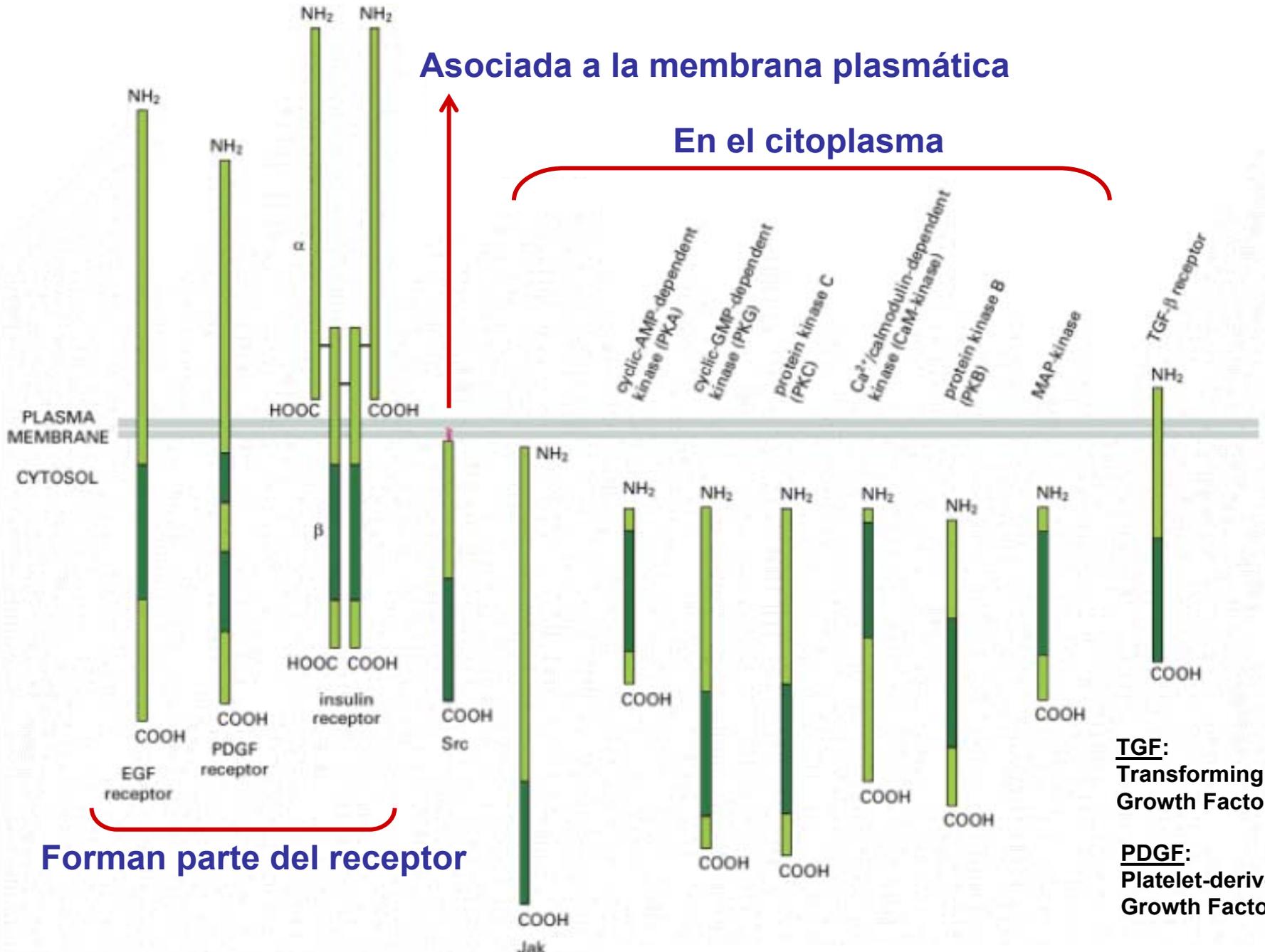


Las Proteínas Quinasas...

- Pueden formar parte del receptor
- Encontrarse en el citoplasma
- Estar asociadas a la membrana plasmática

Asociada a la membrana plasmática

En el citoplasma

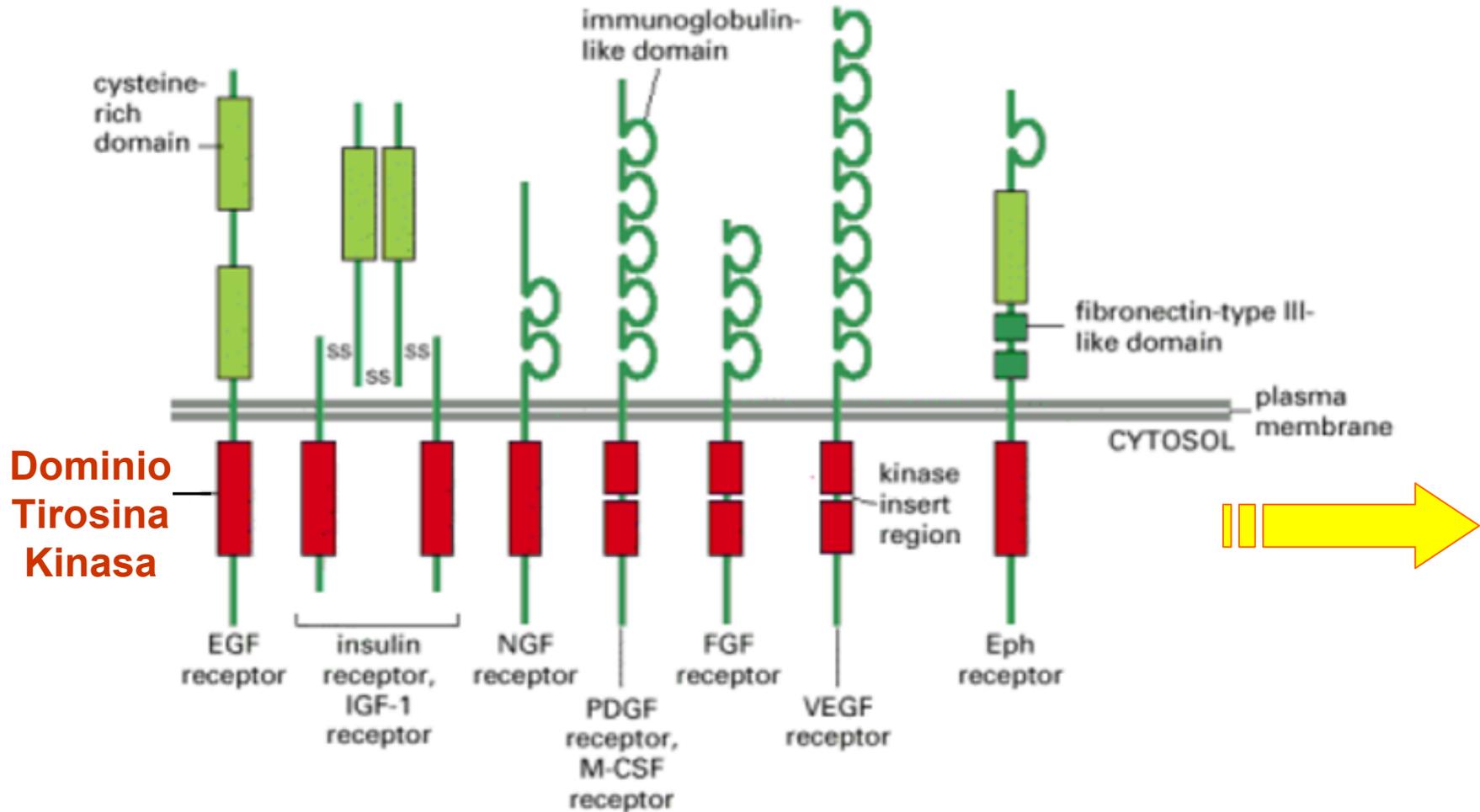


Forman parte del receptor

TGF:
Transforming
Growth Factor

PDGF:
Platelet-derived
Growth Factor

Estructura de los Receptores Tirosina quinasa (RTK)



La **quinasa** se encuentra formando parte del receptor

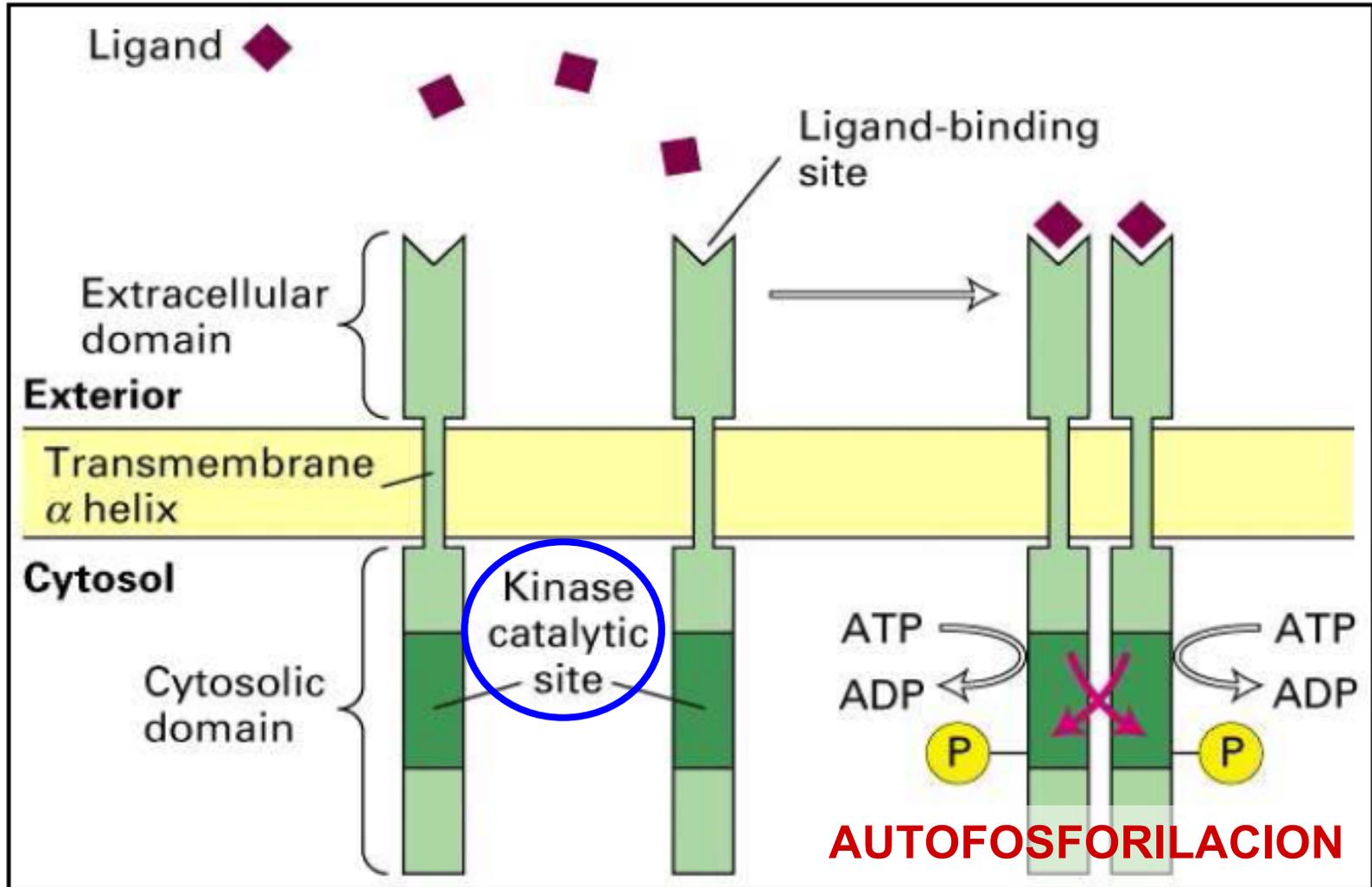


Receptores **con** actividad enzimática intrínseca

...es otra manera de transducir la señal desde el
compartimento extracelular al intracelular

¿Cómo?

Receptores Tirosina Quinasa (RTK): estructura y activación

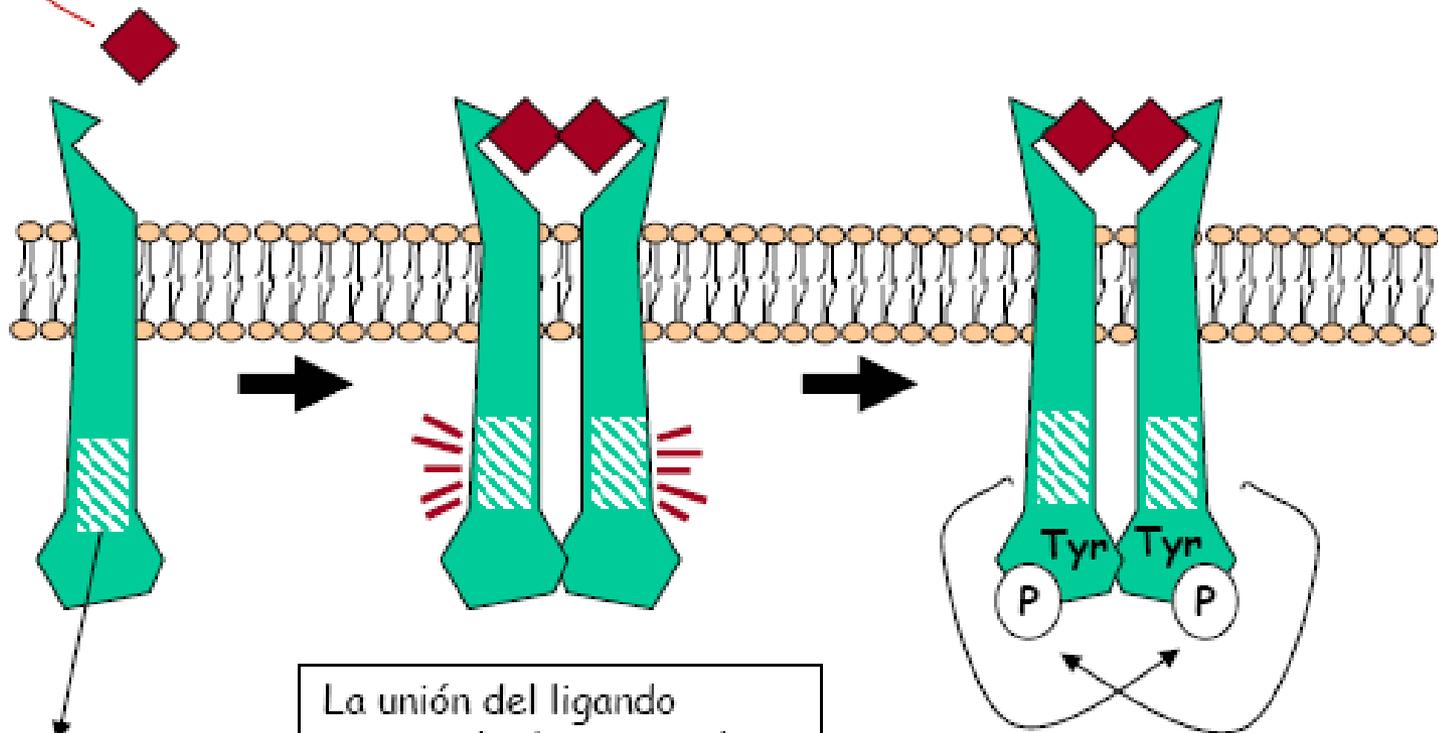


La unión del ligando al receptor activa la enzima intrínseca contenida en la estructura proteica del dominio citosólico

Activación de receptores tirosina-quinasa

Insulina, IGF-1, PDGF, EGF,
VEGF, FGF, NGF, GDNF

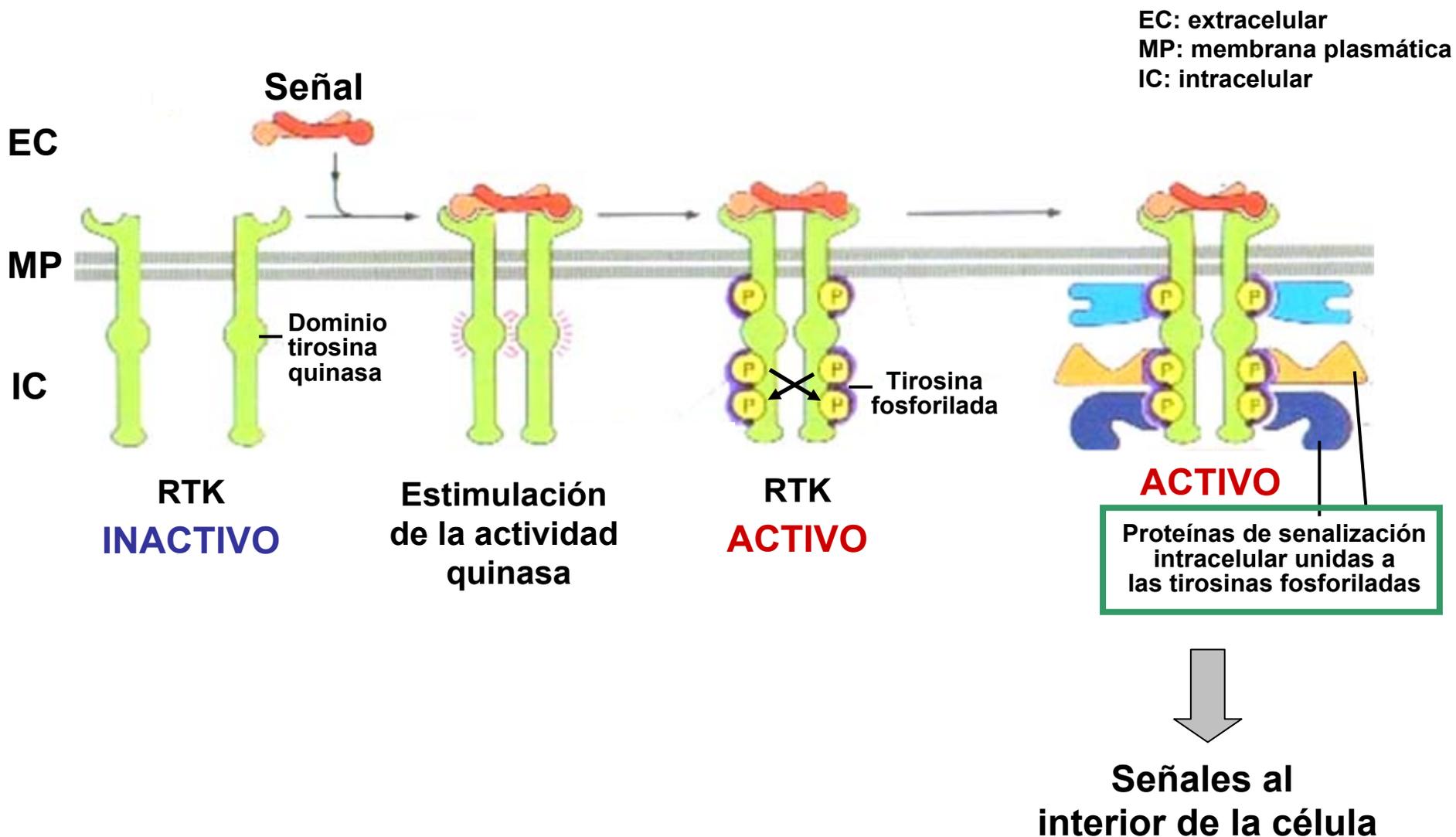
GDNF: [Glial cell line-derived neurotrophic factor](#)



Centro activo
de la actividad
protein Tyr-
quinasa

La unión del ligando
provoca la dimerización
del receptor y activación
de su dominio Tyr-quinasa

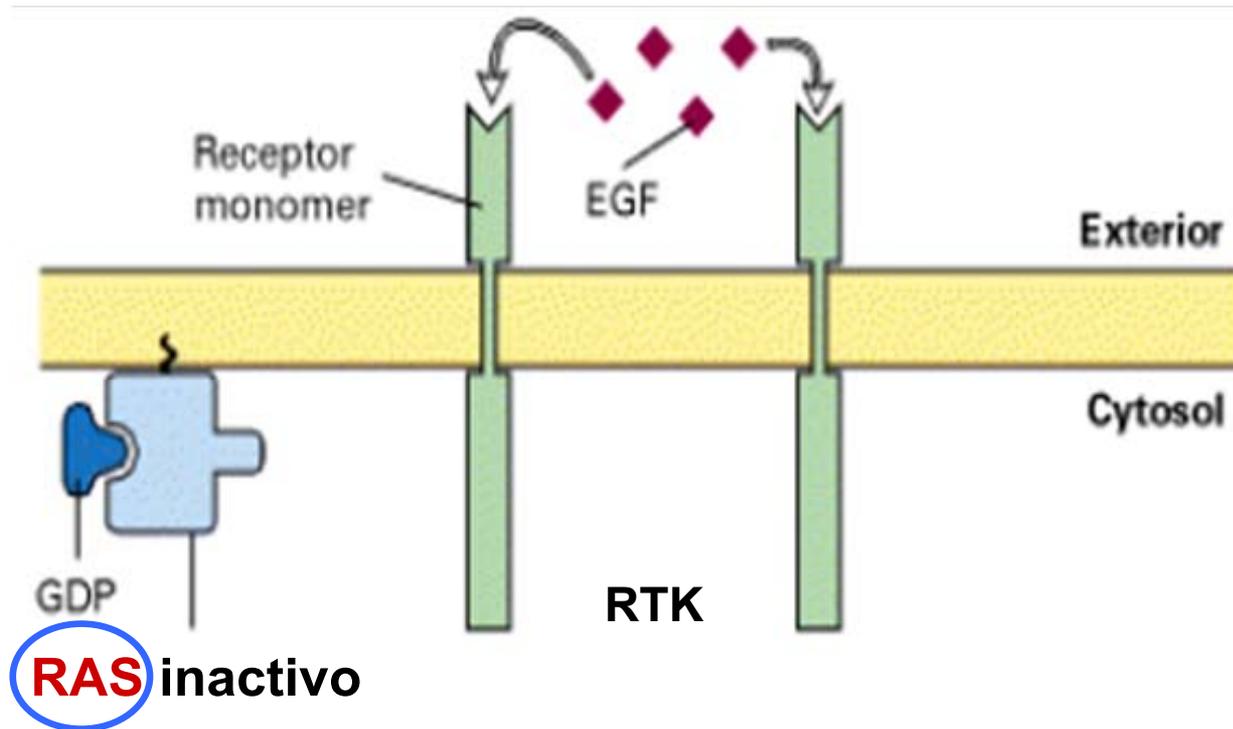
Los receptores sufren
una autofosforilación
en una o más tirosinas
de la parte intracelular



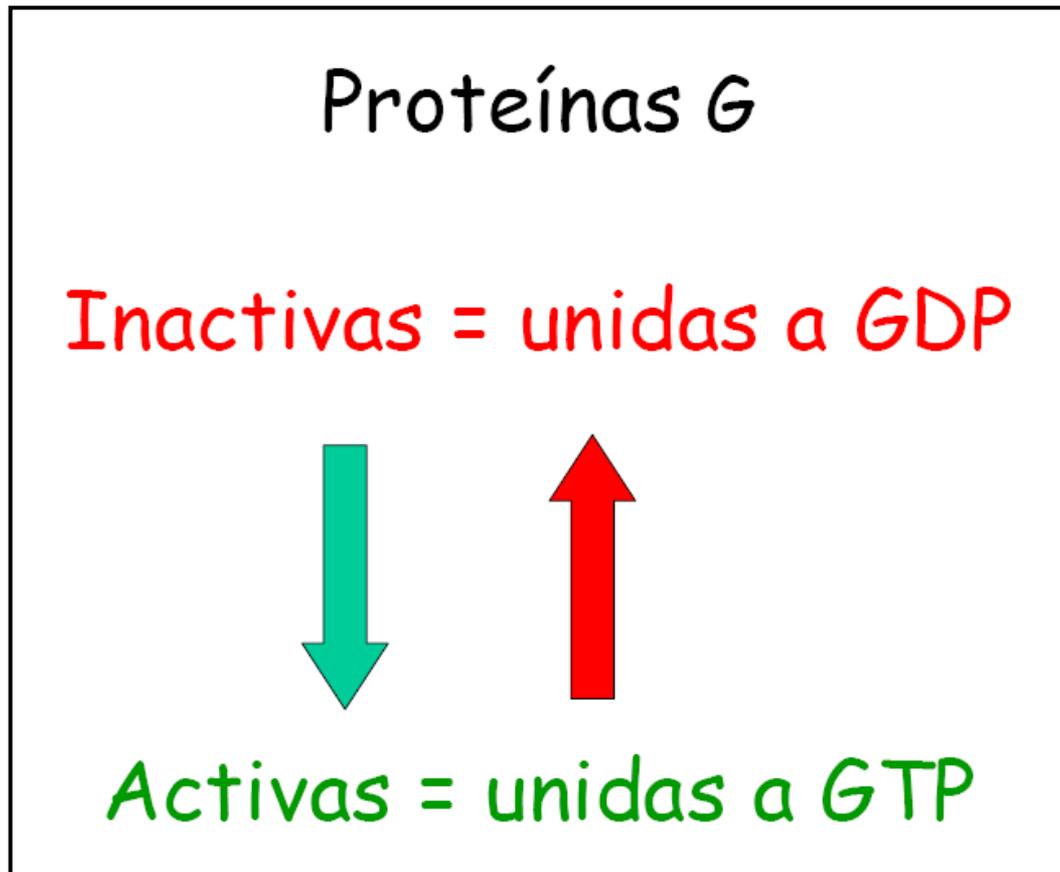
La activación de la **enzima tirosina quinasa** constitutiva de estos receptores produce una cascada de **fosforilaciones** en **proteínas intermediarias** entre el receptor y el núcleo, modificando la fisiología celular y/o la expresión génica

RAS es una proteína *G* clave en las vías inducidas por la activación de RTK

Es una proteína **GTPasa** intracelular que actúa río debajo de los RTK



Al igual que $G\alpha$, RAS presenta ciclos entre una forma **inactiva** (unida a GDP) y otra **activa** (unida a GTP)



Proteínas G

Heterotriméricas

Gs (activa AC)

Golf

Gi (inhibe AC)

Go

Gt

Gq (activa PLC- β)

Monoméricas

Ras

Rho

ARF

Rab

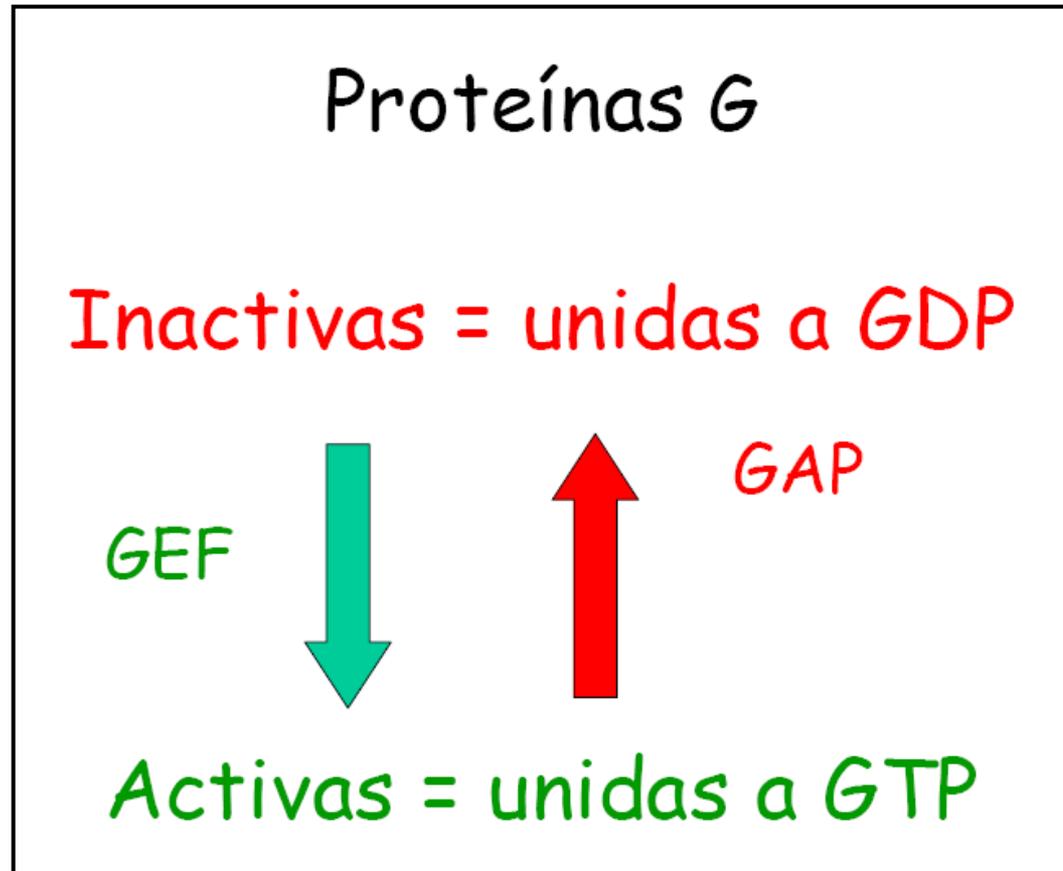
Ran

Rad/Gem

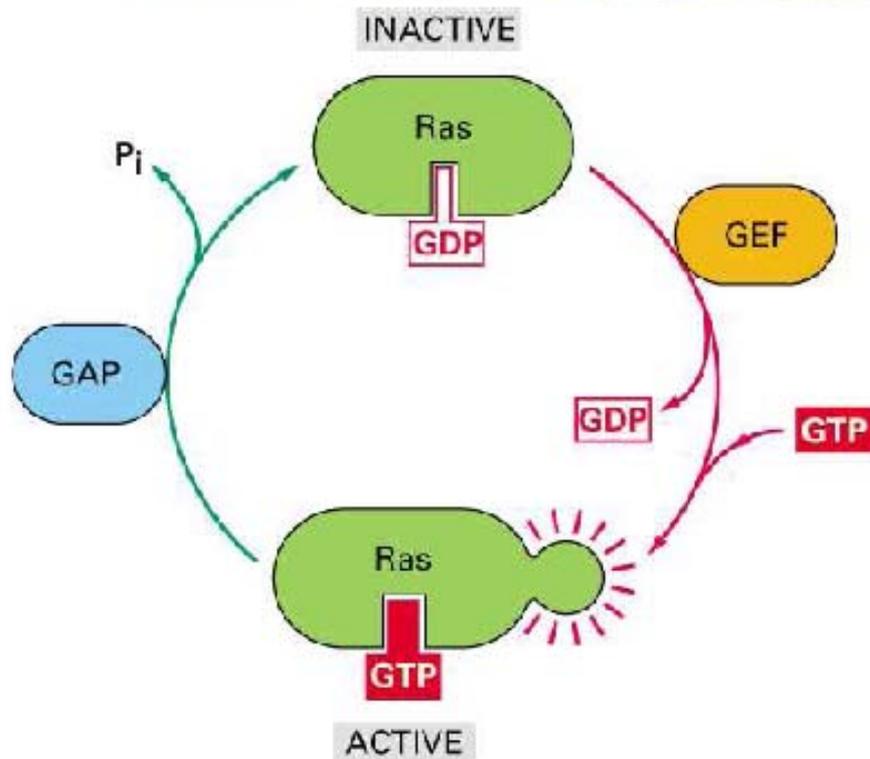
Funciones de proteínas G monoméricas

Ras	Proliferación y diferenciación
Rho	Citoesqueleto
ARF	Vesículas
Rab	Vesículas
Ran	Transporte nuclear
Rad/Gem	Citoesqueleto

Los ciclos de RAS requieren la contribución de 2 proteínas (GEF y GAP),
a diferencia de los ciclos de $G\alpha$



Activación de RAS-GTP/GAP



- **RAS-GDP**: inactiva
- **RAS-GTP**: forma activa
- **GEF**: factor intercambiador de nucleótidos de guanina
- **GAP**: proteína activadora de GTPasa

Figure 15-54. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

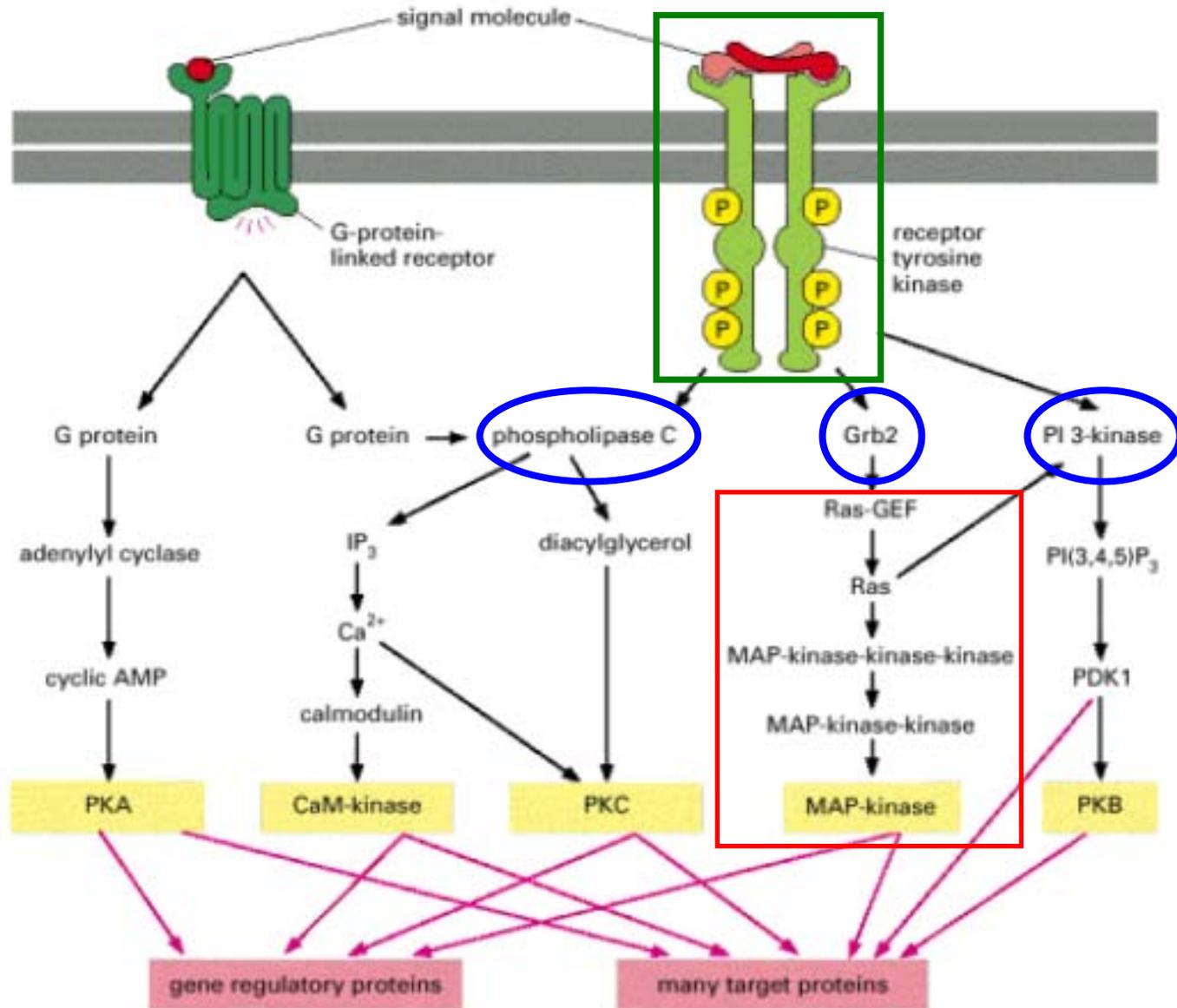
Otra diferencia...

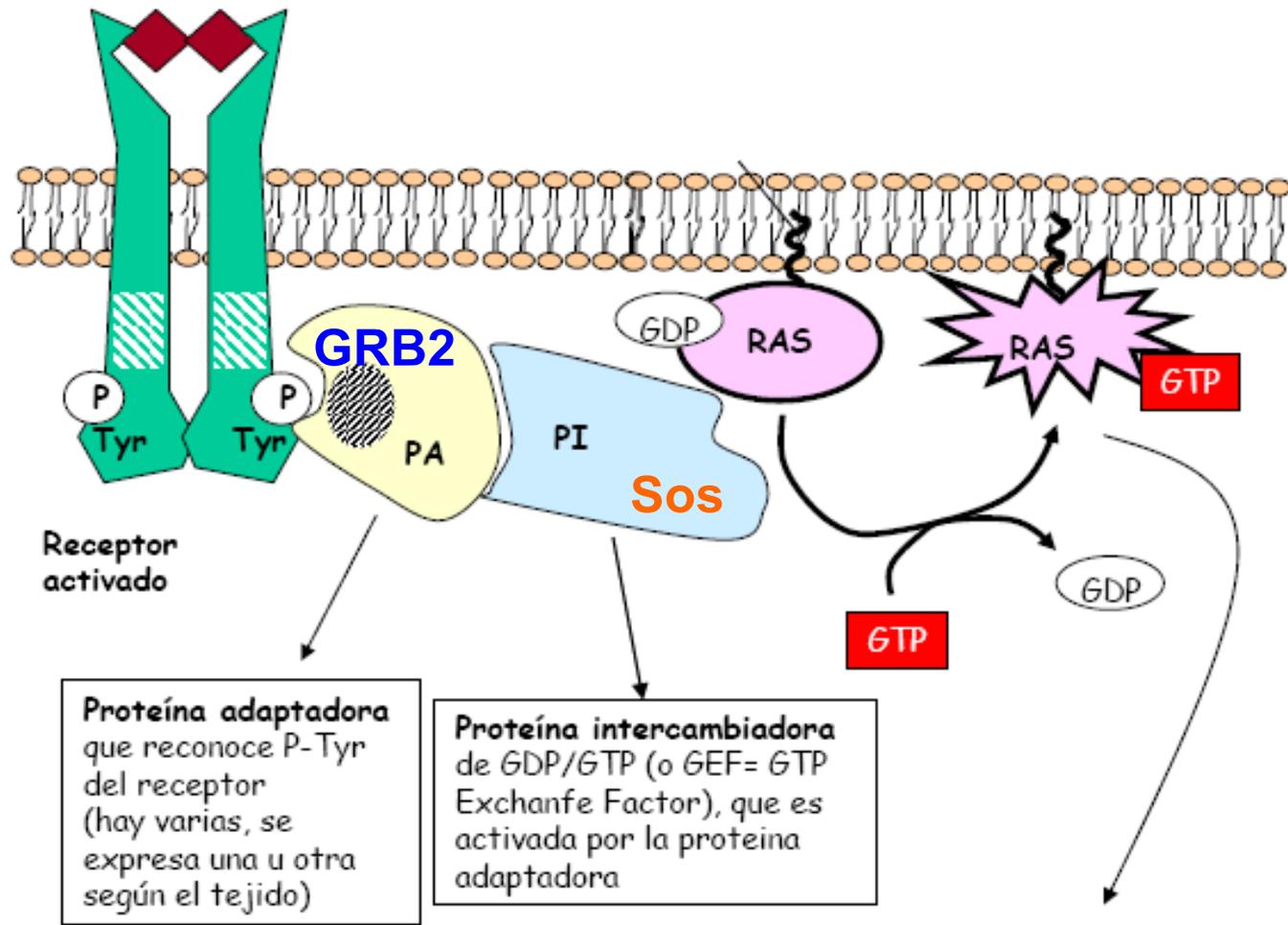
Los receptores acoplados a proteína *G* interactúan “directamente” con una proteína *G* asociada (heterotrimérica)

en cambio...

Los RTK se unen a RAS (proteína *G* monomérica) por medio de 2 proteínas (GRB2 y Sos)

Los RTK activados y fosforilados se unen a diferentes proteínas con dominios SH2

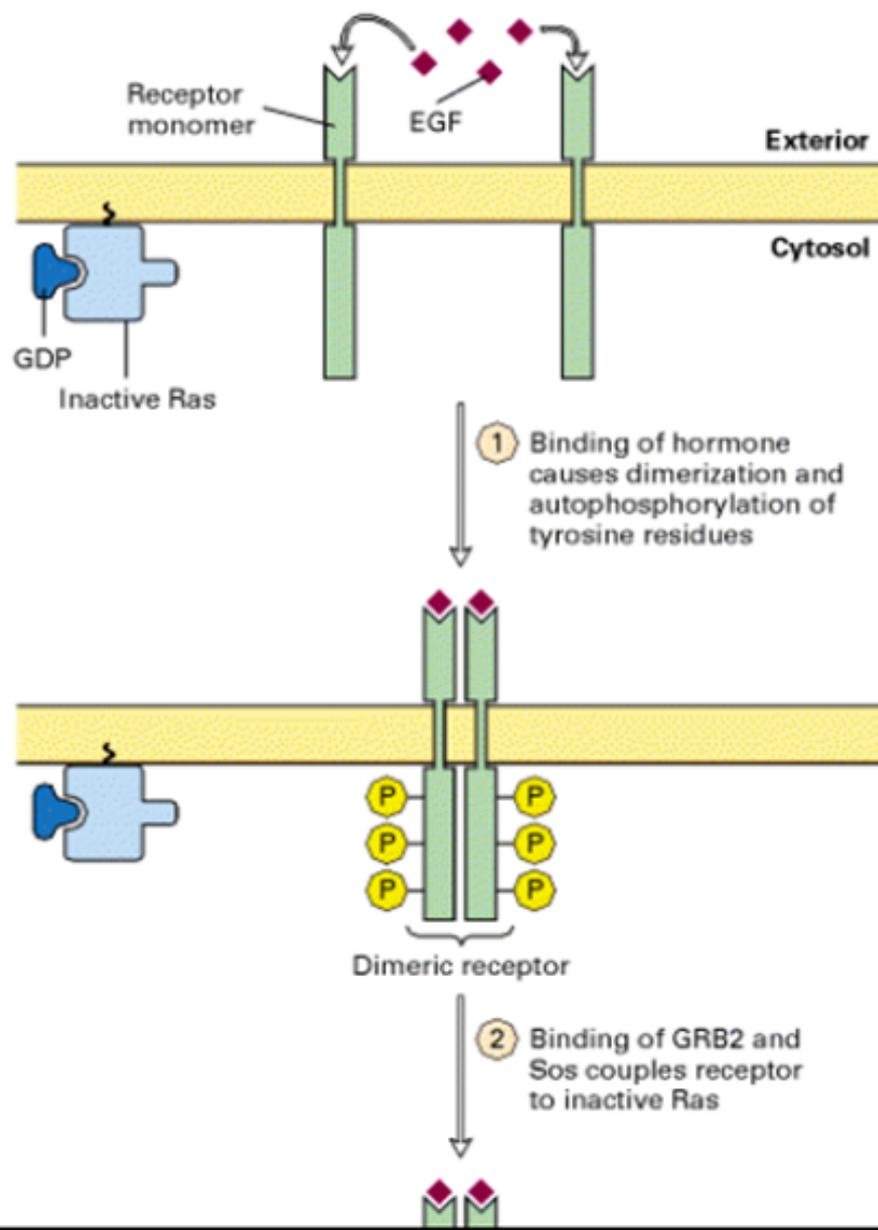


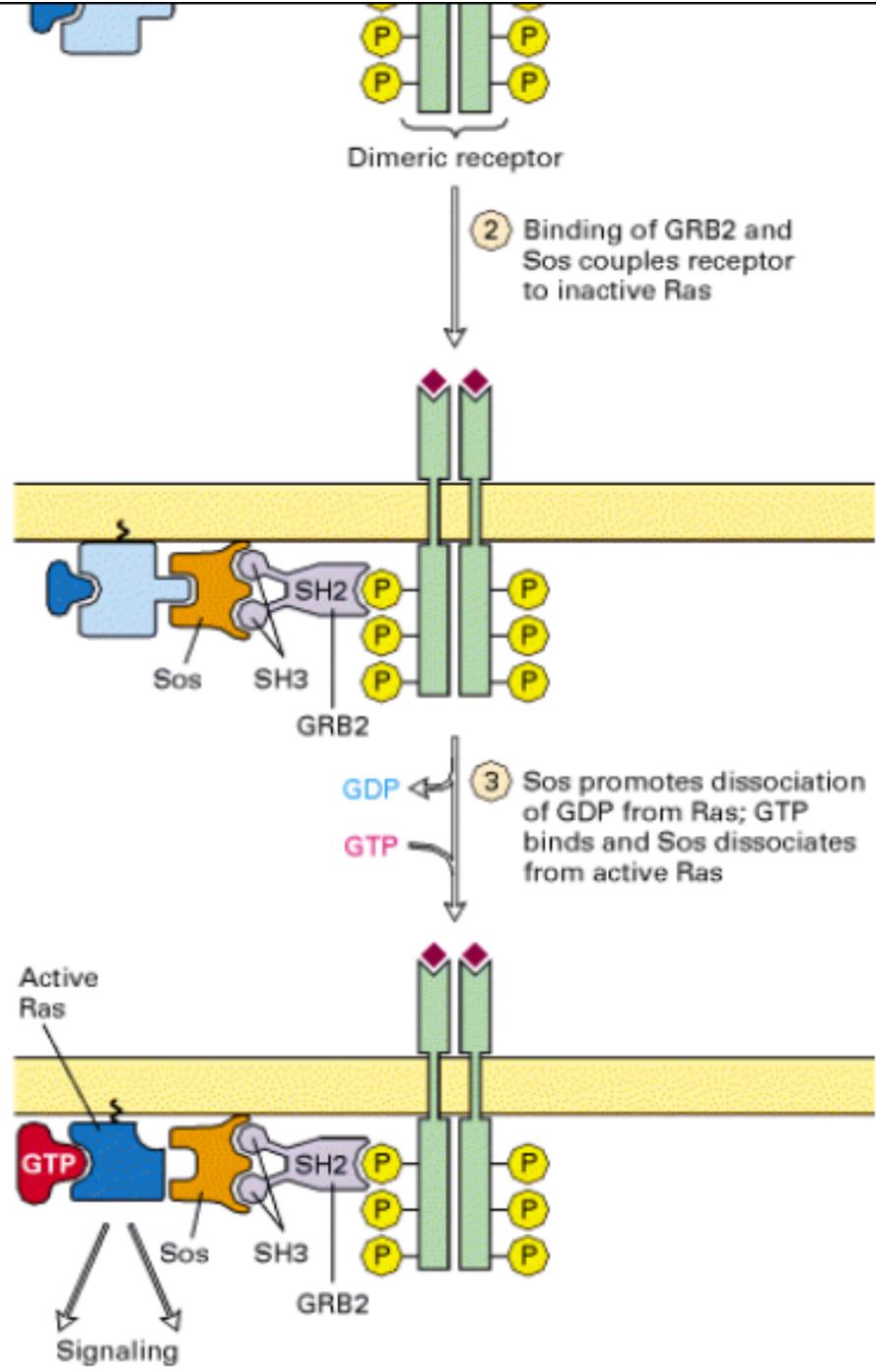


Proteínas adaptadoras:

- Contienen dominios que sirven como sitios de acoplamiento para otras proteínas.

Receptores Tirosina quinasa: Transducción de señales

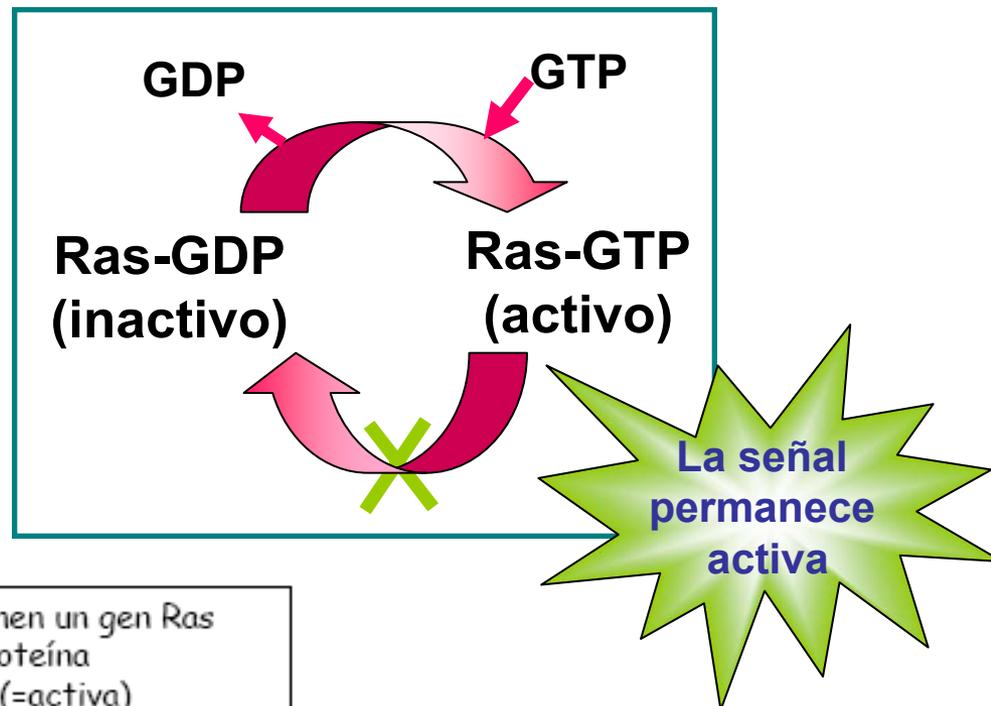




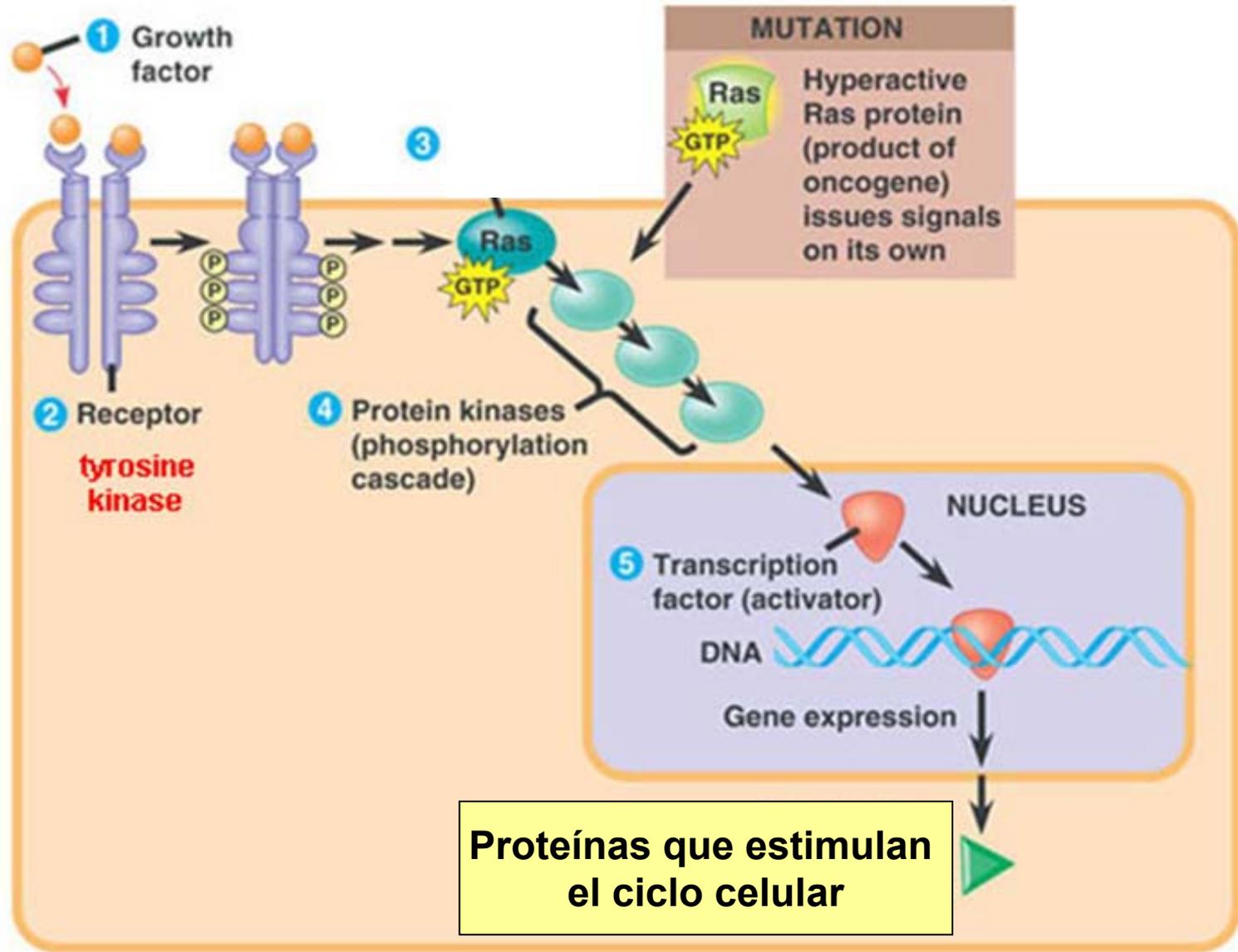
Activación de RAS: receptor Tir-quinasa +
proteínas adaptadoras (GRB2 / Sos)

En condiciones normales, la activación de RAS y la posterior respuesta celular son inducidas por la **fijación del ligando** a un RTK

En células cancerosas, las cuales contienen RAS activa (en forma constitutiva) la respuesta celular se produce **sin la fijación del ligando**

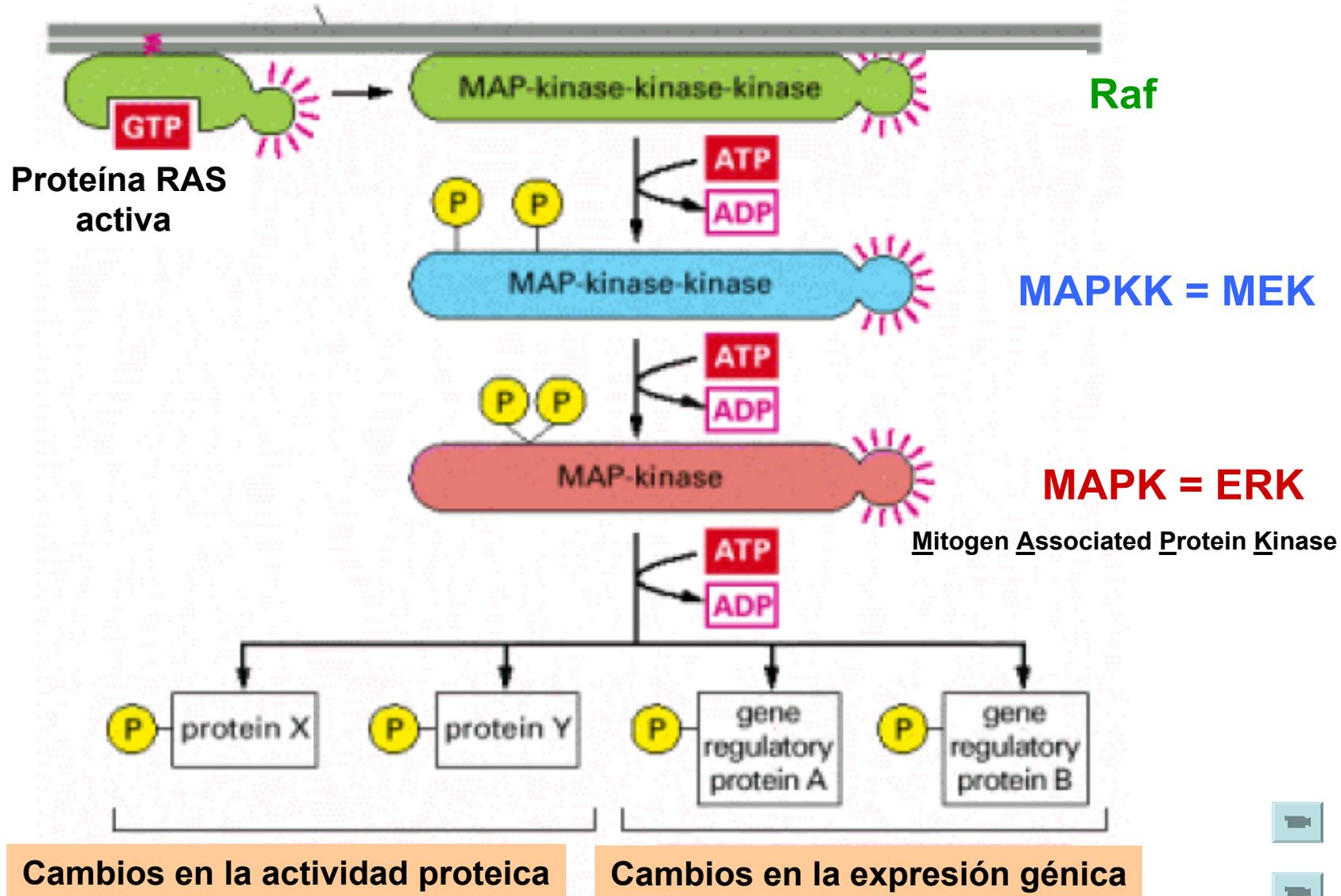


Muchos tumores humanos tienen un gen Ras mutado, que da lugar a una proteína constitutivamente unida a GTP (=activa)



Cascada de MAP-Kinasas

membrana plasmática



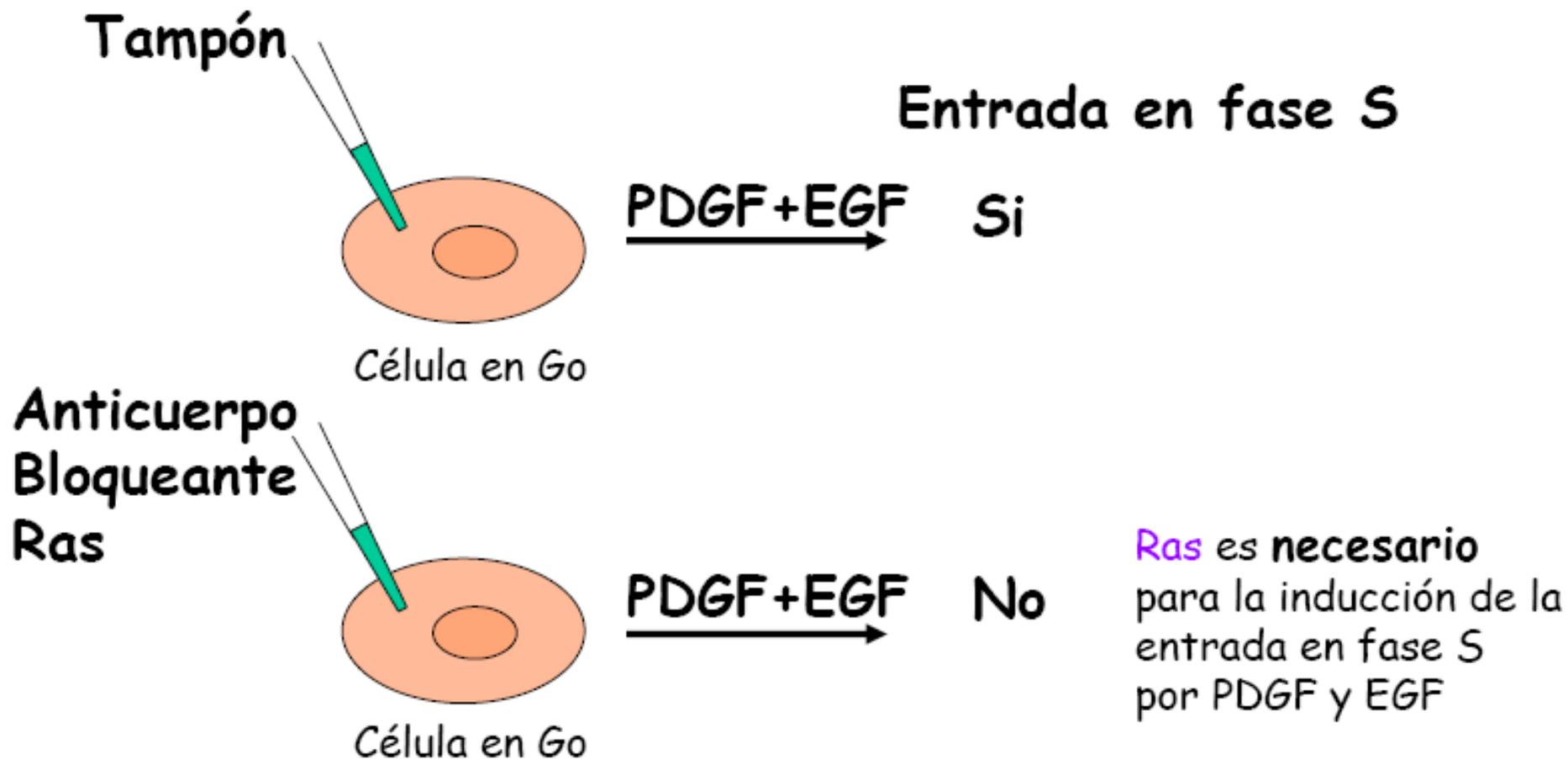
Animaciones

<http://www.bio.davidson.edu/courses/immunology/Flash/MAPK.html>

<http://www.learner.org/channel/courses/biology/units/cancer/images.html>

Papel de ras en el control de proliferación

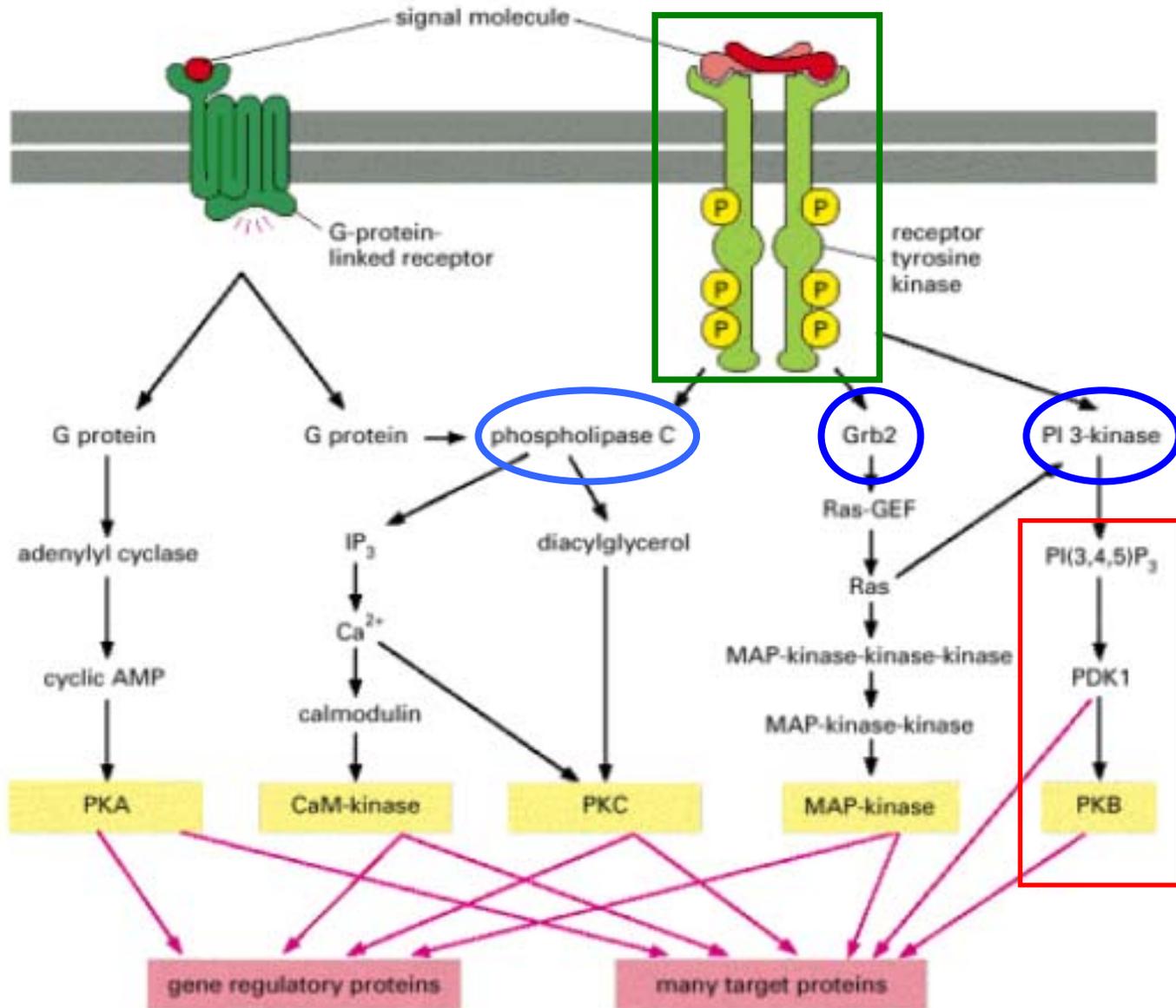
Ras es necesario para la entrada en fase S inducida por mitógenos



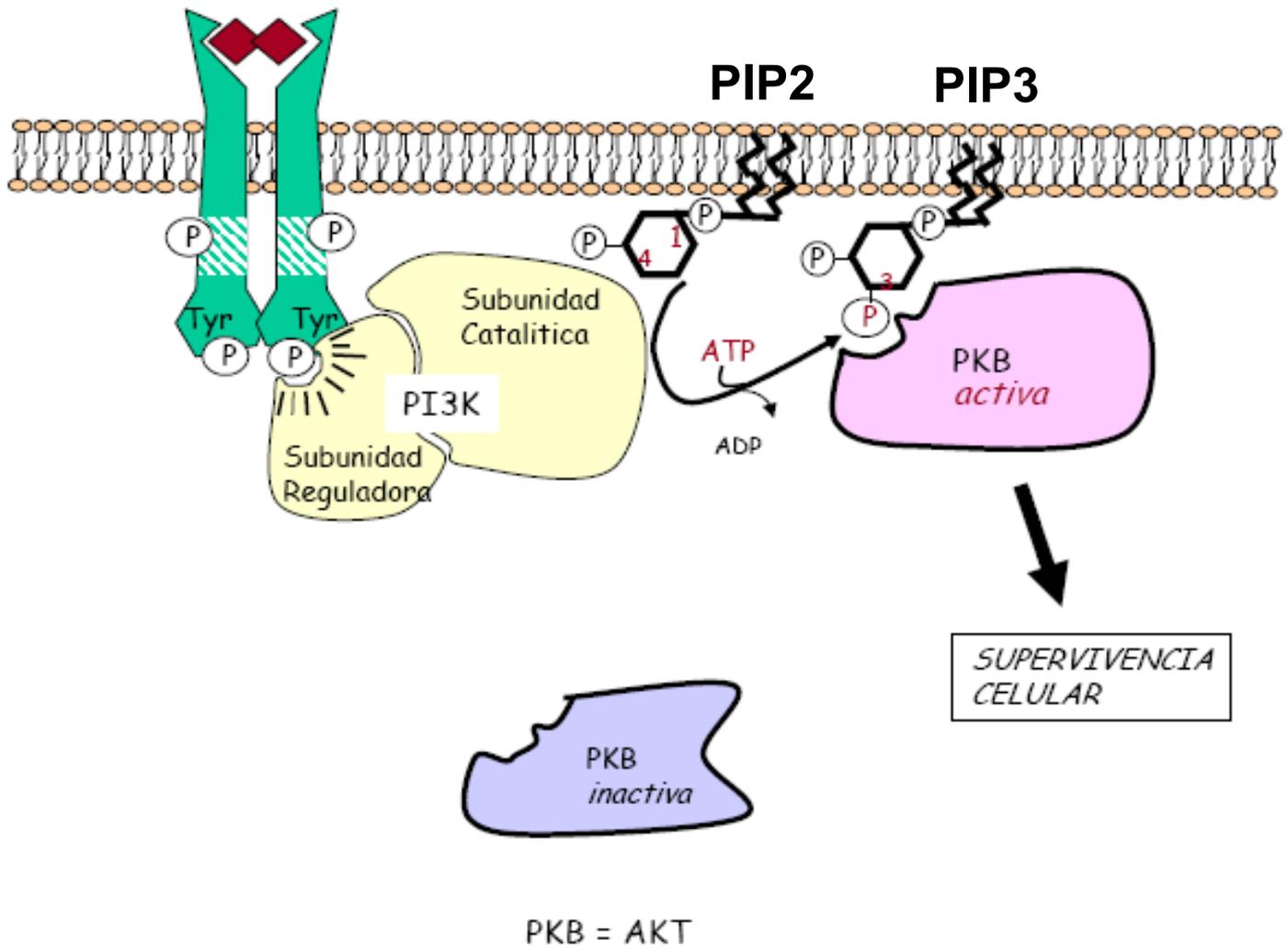
Señalización celular y Cáncer (RAS)

- ✓ RAS: **proteína intracelular monomérica unida a GTP** que se activa mediante *receptores con actividad enzimática* (Tir-quinasa).
- ✓ RAS: **proteína GTPasa interruptora / adaptadora**
- ✓ RAS activa, origina una cascada de señalización que cambia la **expresión génica** y la **actividad proteica**.
- ✓ RAS controla la **supervivencia**, **proliferación** y **diferenciación** celular.
- ✓ 30% de los cánceres humanos presentan mutaciones en los genes que codifican RAS → **oncogenes**

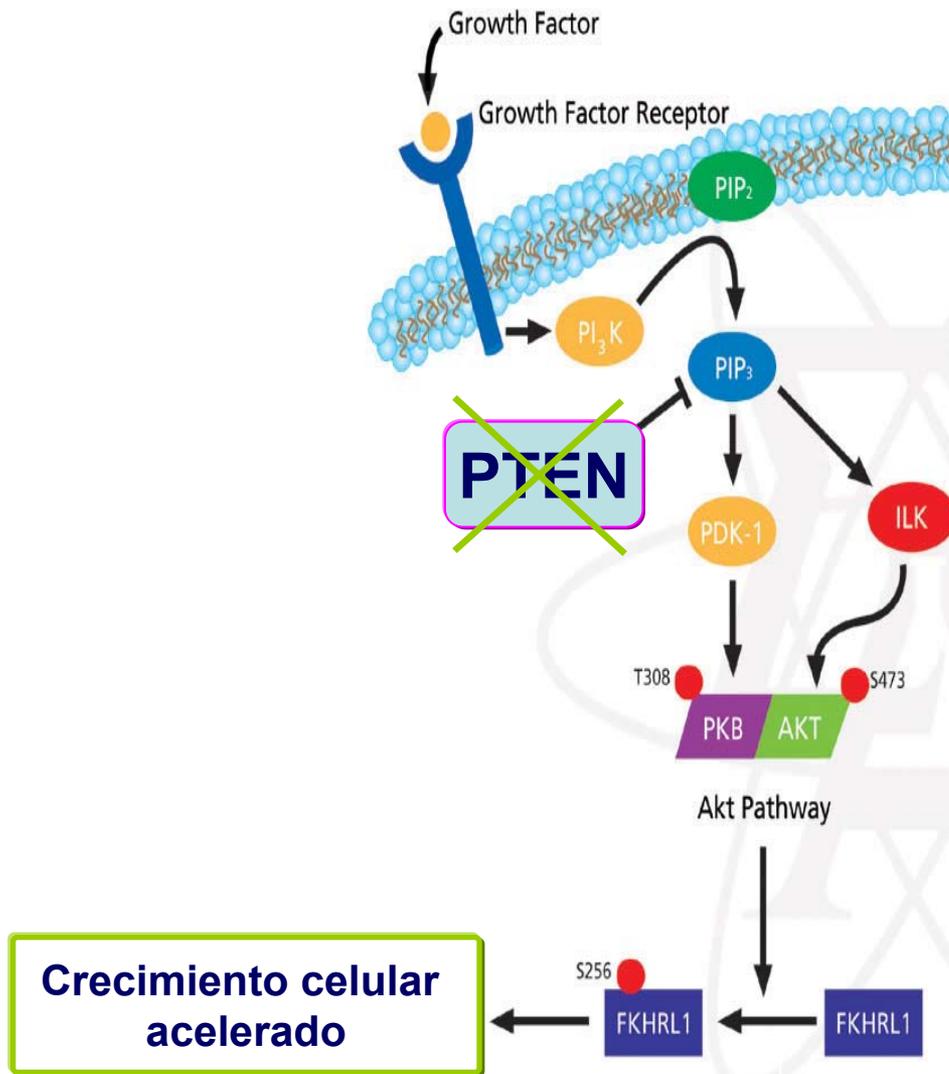
Los RTK activados y fosforilados se unen a diferentes proteínas con dominios SH2



Transmisión de señal por PI3K

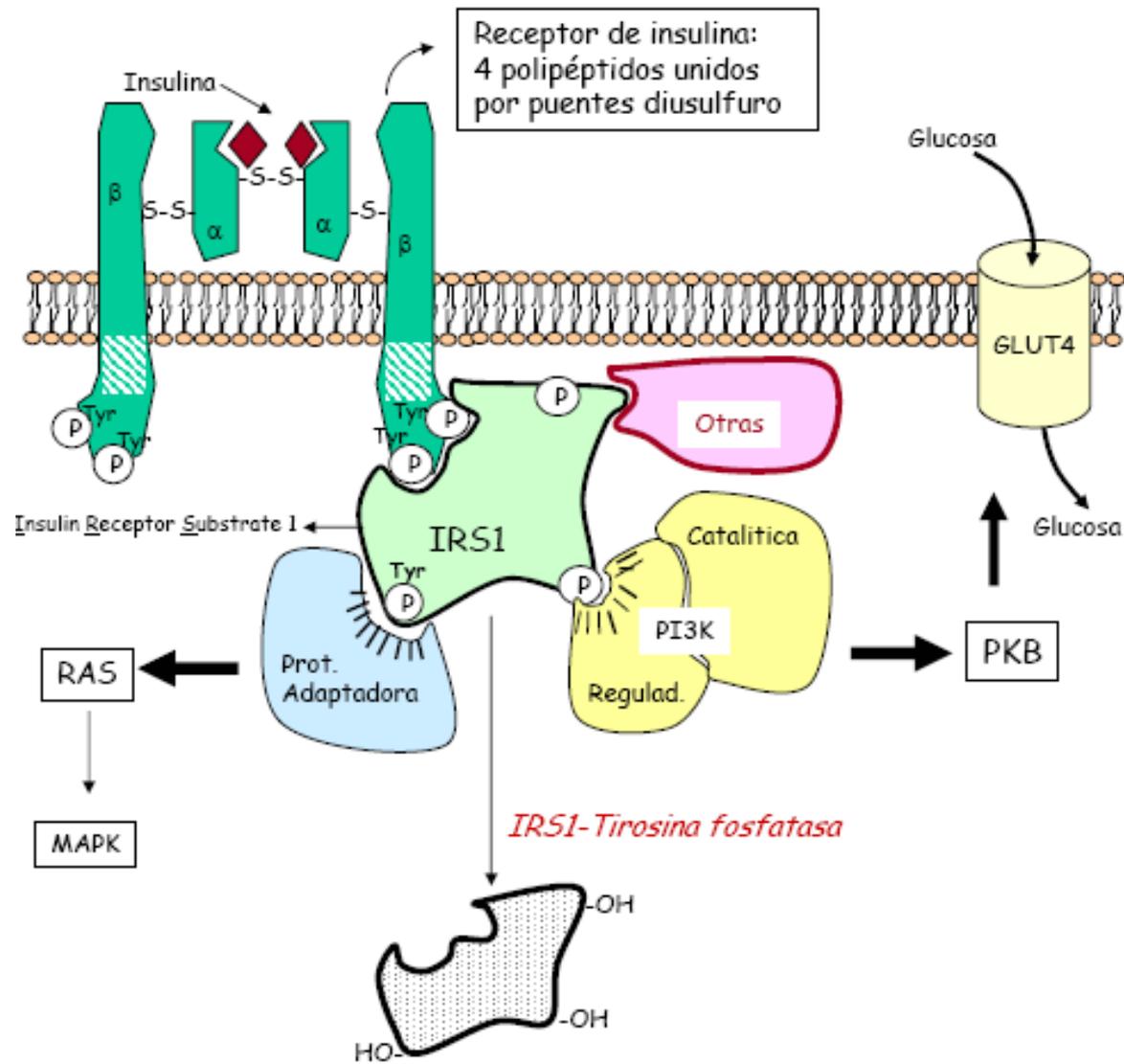


PI3K = Fosfatidilinositol-3-quinasa
PKB = Proteína quinasa B



Supervivencia celular

Señalización desde el receptor de la insulina



Páncreas, células beta →	Insulina →	InsR
Otros tejidos →	IGF1 →	IGF1R
Otros tejidos →	IGF2 →	IGF2R

Receptores

sin actividad enzimática intrínseca

Receptores sin actividad enzimática intrínseca

